

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xabogard 50 mg Fe/ml injektio-/infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml dispersiota sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 50 mg rautaa.

Jokainen 2 ml:n injektio-pullo sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 100 mg rautaa.

Jokainen 10 ml:n injektio-pullo sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 500 mg rautaa.

Jokainen 20 ml:n injektio-pullo sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 1 000 mg rautaa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml dispersiota sisältää korkeintaan 5,9 mg (0,26 mmol) natriumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, dispersio.

Tummanruskea, läpinäkymätön, nestemäinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xabogard on tarkoitettu raudanpuutoksen hoitoon, kun (ks. kohta 5.1):

- suun kautta otettavat rautavalmisteet eivät tehoa.
- suun kautta otettavia rautavalmisteita ei voida käyttää.
- nopea raudan anto on kliinisesti tarpeellista.

Raudanpuutteen diagnoosin on perustuttava laboratoriotesteihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Jokaisen Xabogard-valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen on tarkkailtava huolellisesti, ilmeneekö potilaalla yliherkkyysoireita johtuvia merkkejä tai oireita.

Xabogard-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Xabogard-valmisteen annon jälkeen potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Xabogardin annostus on vaiheittainen: [1] yksilön raudan tarpeen määrittäminen, [2] rauta-annosten laskeminen ja antaminen sekä [3] rautavarastojen riittävyyden arviointi. Nämä vaiheet kuvataan seuraavassa:

Vaihe 1: Raudan tarpeen määrittäminen

Yksilön raudan tarve Xabogardia käytettäessä määritetään potilaan kehon painon ja hemoglobiini (Hb) -tason perusteella. Katso raudan kokonaistarpeen määrittämisestä kohta Taulukko 1. Raudan kokonaistarpeen kattamiseen voidaan tarvita 2 annosta; katso suurimmat yksittäiset rauta-annokset vaiheesta 2.

Raudanpuute pitää vahvistaa laboratoriotesteissä, kuten todetaan kohdassa 4.1.

Taulukko 1: Raudan kokonaistarpeen määrittäminen

Hb g/l	Potilaan kehon paino		
	alle 35 kg	35 kg - <70 kg	vähintään 70 kg
<100	30 mg painokiloa kohden	1 500 mg	2 000 mg
100 - <140	15 mg painokiloa kohden	1 000 mg	1 500 mg
≥140	15 mg painokiloa kohden	500 mg	500 mg

Vaihe 2: Yksilön enimmäisrauta-annosten laskeminen ja antaminen

Määritetyn raudan kokonaistarpeen perusteella pitäisi antaa asianmukaiset Xabogard-annokset ottaen huomioon seuraavat seikat:

Aikuiset ja vähintään 14-vuotiaat nuoret

Yksittäinen Xabogard-annos ei saa olla yli:

- 15 mg rautaa painokiloa kohden (annettuna laskimonsisäisenä injektiona) tai 20 mg rautaa painokiloa kohden (annettuna laskimonsisäisenä infuusiona)
- 1 000 mg rautaa (20 ml Xabogardia)

Xabogard-valmisteen suositeltu kumulatiivinen enimmäisannos on 1 000 mg rautaa (20 ml Xabogard-valmistetta) viikossa. Jos raudan kokonaistarve on suurempi, lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

1–13-vuotiaat lapset ja nuoret

Yksittäinen Ferinject-annos ei saa olla yli:

- 15 mg rautaa painokiloa kohden
- 750 mg rautaa (15 ml Xabogardia)

Xabogard-valmisteen suositeltu kumulatiivinen enimmäisannos on 750 mg rautaa (15 ml Xabogard-valmistetta) viikossa. Jos raudan kokonaistarve on suurempi, lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Vaihe 3: Rautavarastojen riittävyyden arviointi

Kliinikon pitää suorittaa uudelleen arviointi yksittäisen potilaan tilan perusteella. Hb-taso pitää arvioida uudelleen aikaisintaan 4 viikkoa viimeisen Xabogard-annon jälkeen, jotta erytropoiesille ja raudan hyödyntämiselle jää riittävästi aikaa. Mikäli potilaan pitää saada lisää rautaa, raudan tarve pitää laskea uudelleen (ks. vaihe 1)

Alle 1-vuotiaat lapset

Xabogard-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla. Siksi Xabogard-valmistetta ei suositella käytettäväksi tämän ikäryhmän lapsille.

Potilaat, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä krooninen munuaistauti

Aikuisilla ja vähintään 14-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annettavaa 200 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä krooninen munuaistauti (katso myös kohta 4.4).

Xabogard-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa edellyttävää kroonista munuaistautia sairastavilla 1–13-vuotiailla lapsilla. Xabogard-valmistetta ei suositella käytettäväksi hemodialyysihoitoa edellyttävää kroonista munuaistautia sairastaville 1–13-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Xabogard-valmistetta saa antaa vain laskimoon:

- injektiona tai
- infuusiona tai
- hemodialyysihoidon aikana laimentamattomana suoraan dialyysaattorin laskimoliittymähaaraan.

Xabogard-valmistetta ei saa antaa ihonalaisesti tai lihakseen.

Injektio laskimoon

Xabogard-valmistetta voi antaa injektiona laskimoon käyttämällä laimentamatonta dispersiota. Aikuisilla ja vähintään 14-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 1 000 mg rautaa. 1–13-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 750 mg rautaa. Antomäärät näytetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Xabogard-valmisteen laskimoon annettavan injektion määrät

Tarvittava Xabogard-valmisteen määrä	Vastaava rauta-annos	Annostelumäärä/annostelun vähimmäiskesto aika
2 - 4 ml	100 - 200 mg	Ei määrättyä vähimmäisaikaa
>4 - 10 ml	>200 - 500 mg	100 mg rautaa/min
>10 - 20 ml	>500 - 1 000 mg	15 minuuttia

Laskimoon annettava infuusio

Xabogard-valmistetta voidaan antaa laskimoon infuusiona, jolloin se pitää laimentaa. Aikuisilla ja vähintään 14-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 20 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 1 000 mg rautaa. 1–13-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 750 mg rautaa.

Infuusiota varten Xabogard-valmisteen saa laimentaa vain steriiliin 0,9 %:n natriumkloridiliuokseen taulukossa 3 esitetyllä tavalla. Huomautus: stabiiliussyistä Xabogard-valmistetta ei saa laimentaa pitoisuuksiin alle 2 mg rautaa/ml (lukuun ottamatta ferrikarboksimaltoosidispersiön määrää). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Taulukko 3: Xabogard-valmisteen laskimoon annettavan infuusion laimennuskaava

Tarvittava Xabogard-valmisteen määrä	Vastaava rauta-annos	Steriiliin 0,9 % natriumkloridiliuoksen enimmäismäärä	Annostelun vähimmäiskesto aika
2 - 4 ml	100 - 200 mg	50 ml	Ei määrättyä vähimmäisaikaa
>4 - 10 ml	>200 - 500 mg	100 ml	6 minuuttia
>10 - 20 ml	>500 - 1 000 mg	250 ml	15 minuuttia

4.3 Vasta-aiheet

Xabogard-valmisteen käyttö on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Xabogard-valmistelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmistelle.
- Anemia, joka ei johdu raudan puutoksesta, esim. jokin muu mikrosyyttinen anemia.
- Merkkejä rautaylikuormituksesta tai raudan hyväksikäytön häiriöitä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteen saattavat aiheuttaa yliherkkyysoireita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio. Yliherkkyysoireita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisten annosten jälkeen. Ilmoituksia on tehty yliherkkyysoireista, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi aiheuttaa sydäninfarktin, ks. kohta 4.8).

Riski on suurempi potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita, mukaan luettuina lääkeallergiat ja potilaat, joilla on ollut vakava astma, ekseema tai muu atooppinen allergia. Parenteraalisiin rautayhdistelmiin liittyy myös suurentunut yliherkkyysoireiden riski potilailla, joilla on immunologinen sairaus tai tulehdustila (kuten systeeminen lupus erythematosus tai niveltulehdus).

Xabogard-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Xabogard-valmisteen annon jälkeen jokaista potilasta olisi tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan. Jos yliherkkyysoireita tai merkkejä intoleranssista havaitaan valmisteen antamisen aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi. Sydän- ja hengitysjärjestelmän elvytykseen tarvittavien laitteiden ja akuuttien anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden hoitamiseen tarvittavan välineistön on oltava saatavilla, mukaan luettuna injisoitava adrenaliiniliuos, jonka vahvuus on 1:1 000. Lisähoitoa antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla annetaan tarpeen mukaan.

Hypofosfateeminen osteomalasia

Osteomalasiaan johtavaa oireellista hypofosfatemiaa ja kliinisiä toimenpiteitä (myös kirurgisia) vaativia murtumia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen. Potilas pitää ohjata lääkäriin, jos ilmenee pahenevaa väsymystä ja lihassärkyä tai luukipua. Seerumin fosfaattia tulee seurata potilailla, joille annetaan valmistetta useita kertoja suurina annoksina tai pitkäaikaisena hoitona, ja potilailla, joilla on taustalla hypofosfatemian riskitekijöitä. Jos potilaalla on jatkuvaa hypofosfatemiaa, hoito ferrikarboksimaltoosilla tulee uudelleenarvioida.

Maksan tai munuaisen vajaatoiminta

Parenteraalisesti annosteltavaa rautaa tulee antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain huolellisen riski/hyöty-arvion jälkeen. Raudan parenteraalista annostelua tulee välttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska heillä rautaylikuormitus saattaa pahentaa perussairautta. Tämä koskee erityisesti *Porphyria Cutanea Tarda* (PCT) -potilaita. Rautapitoisuuden huolellista tarkkailua suositellaan raudan ylikuormituksen välttämiseksi.

Saatavilla ei ole turvallisuustietoja potilaista, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa krooninen munuaisen vajaatoiminta ja jotka olisivat saaneet rautaa yli 200 mg:n kerta-annoksina.

Infektio

Raudan parenteraalisen annostelun tulee tapahtua varoen potilaille, joilla on akuutti tai krooninen infektio, astma, ekseema tai atooppinen allergia. Xabogard-hoidon lopettamista suositellaan potilaille, joilla on bakteremia. Tämän takia kroonista infektiota sairastaville potilaille tulee tehdä hyöty/riski-arvio ja ottaa huomioon erytropoiesin suppressio.

Ekstravasaatio

Xabogard-valmisteen annostelussa tulee noudattaa varovaisuutta laskimonviereisen infuusiovuodon välttämiseksi. Xabogard-valmisteen laskimonviereinen infuusiovuoto saattaa aiheuttaa ihoärsytystä ja mahdollisesti pitkään kestävästä ihon värjäytymisestä ruskeaksi antokohdassa. Jos laskimonviereistä vuotoa tapahtuu, Xabogard-valmisteen annostelu täytyy lopettaa välittömästi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 5,9 mg (0,26 mmol) natriumia per ml laimentamatonta dispersiota.

2 ml injektioampulli: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

10 ml injektiopullo: Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 59 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 2,95 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.
10 ml injektiopullo: Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 118 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 5,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta annettavan raudan imeytyminen vähenee, kun samanaikaisesti annetaan parenteraalisia rautavalmisteita. Siksi tarpeelliseksi arvioitua suun kautta otettavaa rautahoitoa ei saa aloittaa aiemmin kuin viisi päivää viimeisimmän Xabogard-antokerran jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja Xabogard-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille (katso kohta 5.1). Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski/hyöty-arvion, eikä Xabogard-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ilmenevää raudanpuutetta voidaan usein hoitaa suun kautta annettavalla rautavalmisteella. Xabogard-hoito pitäisi rajoittaa raskauden toiseen ja kolmanteen kolmannekseen, mikäli hyöty arvioidaan sekä äidille että sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi.

Parenteraalisten rautavalmisteiden antamisen jälkeen voi esiintyä sikiön bradykardiaa. Se on yleensä ohimenevää ja johtuu äidin yliherkkyysoireista. Syntymättömän lapsen tilaa on seurattava huolellisesti, kun raskaana olevalle naiselle annetaan parenteraalisia rautavalmisteita laskimoon. Eläinkokeista saatujen tietojen mukaan Xabogard-valmisteesta vapautuva rauta voi läpäistä istukan ja lääkevalmisteen käyttö raskauden aikana saattaa vaikuttaa sikiön luuston kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Kliiniset tutkimukset osoittavat, että raudan siirtyminen Xabogard-valmisteesta äidinmaitoon on merkityksetöntä ($\leq 1\%$). Imettäviä äitejä koskevien rajallisten tietojen perusteella on epätodennäköistä, että Xabogard muodostaa riskiä imetettävälle lapselle.

Hedelmällisyys

Tutkimustietoa Xabogard-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa Xabogard-hoidolla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Xabogard heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 4 on esitetty sekä kliinisissä tutkimuksissa (joissa >9 000 tutkittavaa, mukaan lukien > 100 iältään 1–17-vuotiasta lasta ja nuorta, sai ferrikarboksimaltoosia) ilmoitetut lääkkeen haittavaikutukset (ADR) että lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset (ks. tarkemmat tiedot taulukon alaviitteistä).

Yleisimmin ilmoitettu lääkkeen haittavaikutus on pahoinvointi (esiintyy 3,2 %:lla tutkittavista). Sitä seuraavat injektio-/infuusio-kohtien reaktiot, hypofosfatemia, päänsärky, punoitus, heitehuimaus ja hypertensio. Injektio-/infuusio-kohtien reaktiot koostuvat useista haittavaikutuksista, joiden esiintymistiheydet ovat joko melko harvinaisia tai harvinaisia. Vakavin haittavaikutus on anafylaktiset reaktiot (harvinaiset). Kuolemantapauksia on ilmoitettu. Lisätietoja, ks. kohta 4.4.

Taulukko 4: Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon⁽¹⁾
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hypofosfatemia			
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus	Parestesia, makuhäiriö		Tajunnan menetys ⁽¹⁾
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus ⁽²⁾	
Sydän		Takykardia		Kounisin oireyhtymä ⁽¹⁾
Verisuonisto	Punastuminen, hypertensio	Hypotensio	Laskimotulehdus, pyörtyminen ⁽²⁾ , presynkopee ⁽²⁾	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Bronkospasmi ⁽²⁾	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu, ruoansulatushäiriö, vatsakipu, ummetus, ripuli	Ilmavaivat	
Iho ja ihonalainen kudος		Kutina, urtikaria, eryteema, ihottuma ⁽³⁾	Angioedeema ⁽²⁾ , kalpeus ⁽²⁾ , ihon värimuutokset muualla kehossa (muualla kuin antokohdassa) ⁽²⁾	Kasvojen turvotus ⁽¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, selkäkipu, nivelkipu, kipu raajoissa, lihaskouristukset		Hypofosfateeminen osteomalasia ⁽¹⁾
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio-/infuusiopaikan reaktiot ⁽²⁾	Kuume, uupumus, rintakipu, perifeerinen ödeema, vilunväreet, huonovointisuus	Influenssan kaltaiset oireet (joiden alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin) ⁽²⁾	
Tutkimukset		Alaniini-aminotransferaasi-pitoisuuden nousu, aspartaatti-aminotransferaasi-, gamma-glutamyyli-transferaasi- ja veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden nousu, veren alkalisen fosfaasipitoisuuden nousu		

- 1 Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin vain lääkkeen markkinoille tulon jälkeen, arvioitu esiintymistiheys harvinainen.
- 2 Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ja joita havaitaan myös kliinisissä tutkimuksissa.
- 3 Käsittää seuraavat ilmoitetut termit: ihottuma (haittavaikutuksen erillinen esiintymistiheys oli melko harvinainen) ja punoittava, generalisoitunut, täpläinen, täpläinen ja näppyläinen sekä kutiava ihottuma (kaikkien erillisten haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat harvinaisia).
- 4 Käsittää muun muassa seuraavat ilmoitetut termit: injektio-/infuusiokohdan kipu, mustelmat, värjäytyminen, ekstravasaatio, ärsytys ja reaktio (kaikkien erillisten haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat melko harvinaisia) sekä injektio-/infuusiokohdan parestesia (haittavaikutuksen erillinen esiintymistiheys oli harvinainen).

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla on verrattavissa aikuisten turvallisuusprofiiliin. 110 pediatria potilaista sai ferrikarboksimaltoosivalmistetta 7 kliinisessä tutkimuksessa. Mitään vakavia haittavaikutuksia ei raportoitu. Raportoituja ei-vakavia haittavaikutuksia olivat hypofosfatemia (n = 5), urtikaria (n = 5), injektio-/infuusio- ja reaktiot (n = 4), vatsakipu (n = 2), punastuminen (n = 2), päänsärky (n = 2), kuume (n = 2), maksaentsyymiarvojen nousu (n = 2) ja ihottuma (n = 2). Ummetusta, gastriittia, hypertensiota, kutinaa ja janoa raportoitiin vain kerran.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos raudan puutoksen korjaamiseksi annetaan tarvittavia Xabogard-annoksia suurempia annoksia, saattaa annostelun aikana tapahtua raudan liiallista kertymistä varastoihin, mikä lopulta aikaansaa hemosideroosin. Rauta-arvojen, kuten seerumin ferritiinin ja transferriniin saturaation (TSAT) tarkkailu saattaa auttaa raudan liiallisen kertymisen toteamisessa. Jos esiintyy raudan liikavarastoitumista, sitä on hoidettava normaalin lääkinnällisen käytännön mukaisesti, kuten harkitsemalla raudan kelatointihoidon käyttöä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kolmiarvoinen rauta, parenteraaliset valmisteet, ATC-koodi: B03AC

Xabogard injektio-/infusioneste, dispersio, on rautakompleksi ferrikarboksimaltoosin kolloidinen liuos. Kompleksin tarkoituksena on kontrolloidusti tuottaa käytettävissä olevaa rautaa kehon raudankuljetus- ja -varastoproteiineihin (transferriniin ja ferritiiniin). 24 päivän kuluttua annoksesta punasolujen kyky käyttää radioaktiivisesti merkityn ferrikarboksimaltoosin sisältämää ⁵⁹Fe:a vaihteli 61–99 %:n välillä tutkittavilla, jotka sairastivat raudan puutosta, ja 61–84 %:n välillä tutkittavilla, jotka sairastivat munuaisanemiaa. Ferrikarboksimaltoosihoido johtaa retikulosyyttimäärän, seerumin ferritiinipitoisuuden ja transferrinisaturaation (TSAT) kasvuun normaalin vaihtelualueen sisälle.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ferrikarboksimaltoosin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu erilaisilla terapeuttisilla aloilla, joissa rautaa täytyy antaa laskimonsisäisesti raudanpuutteen korjaamiseksi. Tärkeimmät tutkimukset on kuvattu yksityiskohtaisemmin alla.

Kardiologia

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Tutkimus CONFIRM-HF oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, 2-haarainen tutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosia (n=150) lumehoitoon (n=151) kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta ja raudanpuutoksesta kärsivillä tutkittavilla 52 viikon hoitajakson ajan. Tutkittavat saivat 1. päivänä ja viikolla 6 (korjausvaihe) joko ferrikarboksimaltoosia sellaisen yksinkertaistetun annostelutaulukon mukaan, joka määritettiin käyttämällä lähtötilanteen hemoglobiinia ja ruumiinpainoa (katso kohta 4.2), lumelääkettä tai ei mitään. Viikoilla 12, 24 ja 36 (ylläpitovaihe) tutkittavat saivat ferrikarboksimaltoosia (500 mg rautaa) tai lumelääkettä, jos seerumin ferritiini oli <100 ng/ml tai 100–300 ng/ml tansferriniisaturaation ollessa <20 %. Ferrikarboksimaltoosin hoitoteho lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin ensisijaisella tehoa mittaavalla päätetapahtumalla, joka oli muutos 6 minuutin kävelytestissä (6MWT) lähtötasosta viikkoon 24 (33 ± 11 metriä, $p=0,002$). Tämä teho pidettiin yllä koko tutkimuksen ajan viikkoon 52 (36 ± 11 metriä, $p<0,001$).

EFFECT-HF-tutkimus oli avoin (pätetapahtumat arvioitiin sokkoutetusti), satunnaistettu, 2-haarainen tutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosia (n=86) tavanomaiseen hoitoon (n=86) kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta ja raudanpuutosanemiasta kärsivillä tutkittavilla 24 viikon hoitajakson ajan. Tutkittavat saivat 1. päivänä ja viikolla 6 (korjausvaihe) joko ferrikarboksimaltoosia sellaisen yksinkertaistetun annostelutaulukon mukaan, joka määritettiin käyttämällä lähtötilanteen hemoglobiinia ja ruumiinpainoa (ks. kohta 4.2), tai tavanomaista hoitoa. Viikolla 12 (ylläpitovaihe) tutkittavat saivat ferrikarboksimaltoosia (500 mg rautaa) tai tavanomaista hoitoa, jos seerumin ferritiini oli <100 ng/ml tai 100–300 ng/ml tansferriniisaturaation ollessa <20 %. Ferrikarboksimaltoosin hoitoteho tavanomaiseen hoitoon verrattuna osoitettiin ensisijaisella tehoa mittaavalla päätetapahtumalla, joka oli muutos painoon suhteutetun VO_2 -huippuarvon lähtötasosta viikkoon 24 (pienimmän neliösumman keskiarvo $1,04 \pm 0,44$, $p=0,02$).

Nefrologia

Hemodialyysistä riippuvainen krooninen munuaissairaus

Tutkimus VIT-IV-CL-015 oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosia (n=97) rautasakkarosiiniin (n=86) raudanpuuteanemiaa sairastavilla tutkittavilla, jotka saivat keinomunuaishoitoa. Tutkittavat saivat ferrikarboksimaltoosia tai rautasakkarosiinia 2–3 kertaa viikossa. 200 mg:n kerta-annoksia rautaa annettiin suoraan dialyysilaitteeseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes saavutettiin yksilöllisesti laskettu kumulatiivinen rauta-annos (keskimääräinen kumulatiivinen annos rautaa ferrikarboksimaltoosia saaneilla: 1 700 mg). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli se prosenttiosuus tutkittavista, jonka hemoglobiinipitoisuus oli lisääntynyt ≥ 10 g/l 4 viikkoa lähtötilanteen jälkeen. 4 viikon kuluttua lähtötilanteesta 44,1 % vastasi ferrikarboksimaltoosihoitoon (eli hemoglobiinipitoisuus lisääntyi ≥ 10 g/l). Vastaava prosenttiosuus rautasakkarosiinia saaneilla potilailla oli 35,3% (osuuksien välinen erotus, $p=0,2254$).

Dialyysistä riippumaton krooninen munuaissairaus

Tutkimus 1VIT04004 oli avoin, satunnaistettu aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin ferrikarboksimaltoosin turvallisuutta ja tehoa (n=147) suun kautta saatua rautaa verrattuna (n=103) ferrikarboksimaltoosiryhmän tutkittavat saivat 1 000 mg rautaa lähtötilanteessa ja 500 mg rautaa päivinä 14 ja 28, jos transferriniisaturaatio oli <30% ja seerumin ferritiinipitoisuus oli <500 ng/ml vastaavalla käynnillä. Suun kautta annettavan raudan hoitohaaraan kuuluvat tutkittavat saivat 65 mg rautaa ferrosulfaattina kolmesti päivässä lähtötilanteesta päivään 56 asti. Tutkittavia seurattiin päivään 56 asti. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli se prosenttiosuus tutkittavista, jonka hemoglobiini oli noussut ≥ 10 g/l milloin tahansa lähtötilanteen ja tutkimuksen lopun tai toimenpiteen ajankohdan välillä. Tämän saavutti 60,54 % ferrikarboksimaltoosiryhmän tutkittavista ja 34,7 % tutkittavista, jotka saivat rautaa suun kautta ($p<0,001$). Keskimääräinen hemoglobiinin muutos päivään

56/tutkimuksen loppuun mennessä oli 10 g/l ferrikarboksimaltoosiryhmässä ja 7 g/l rautaa suun kautta saaneiden ryhmässä (p=0,034, 95 %:n luottamusväli: 0,0, 0,7).

Gastroenterologia

Tulehduksellinen suolistosairaus

Tutkimus VIT-IV-CL-008 oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosin tehoa suun kautta annettuun ferrosulfaattiin raudanpuuteanemian parantamisessa tutkittavilla, joilla oli tulehduksellinen suolistosairaus. Tutkittavat saivat joko ferrikarboksimaltoosia (n=111) korkeintaan 1 000 mg rautaa sisältävinä kerta-annoksina kerran viikossa, kunnes saavutettiin yksilöllisesti (Ganzonin kaavalla) laskettu rauta-annos (keskimääräinen kumulatiivinen rauta-annos: 1 490 mg), tai 100 mg rautaa kahdesti päivässä ferrosulfaattina (n=49) 12 viikon ajan. Ferrikarboksimaltoosia saavien tutkittavien keskimääräinen hemoglobiinin kasvu lähtötilanteesta viikolle 12 oli 38,3 g/l, mikä ei ollut huonompi (non-inferioriteetti) kuin 12-viikkoisen, kahdesti päivässä annetun ferrosulfaattihoidon kohdalla (37,5 g/l, p=0,8016).

Tutkimus FER-IBD-07-COR oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosin tehoa rautasakkaroosiin tutkittavilla, joilla oli remittoiva tai lievä tulehduksellinen suolistosairaus. Ferrikarboksimaltoosia saavien tutkittavien annokset määritettiin yksinkertaistetun annostaulukon mukaan käyttämällä lähtötilanteen hemoglobiinia ja ruumiinpainoa (ks. kohta 4.2). Nämä tutkittavat saivat korkeintaan 1 000 mg rautaa kerta-annoksina. Rautasakkaroosia saavien tutkittavien annokset määritettiin yksilöllisesti laskemalla rauta-annokset Ganzonin kaavan avulla 200 mg:n rauta-annoksilla, kunnes saavutettiin kumulatiivinen rauta-annos. Tutkittavia seurattiin 12 viikon ajan. 65,8 % ferrikarboksimaltoosia saavista tutkittavista (n=240; keskimääräinen kumulatiivinen rauta-annos: 1 414 mg) vs. 53,6 % rautasakkaroosia saavista tutkittavista (n=235; keskimääräinen kumulatiivinen annos 1 207 mg; osuuksien välinen erotus, p=0,004) oli vastannut hoitoon viikolla 12 (vaste määriteltiin hemoglobiinin kasvuksi ≥ 20 g/l). 83,8 %:lla ferrikarboksimaltoosilla hoidetuista tutkittavista vs. 75,9 %:lla rautasakkaroosilla hoidetuista tutkittavista hemoglobiinipitoisuus oli noussut vähintään 20 g/l tai se oli normaaliarvojen rajoissa viikolla 12 (osuuksien välinen erotus, p=0,019).

Naisten terveys

Synnytyksen jälkeen

Tutkimus VIT-IV-CL-009 oli satunnaistettu, avoin non-inferioriteettitutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosin tehoa (n=227) ferrosulfaattiin (n=117) naisilla, jotka kärsivät synnytyksen jälkeisestä anemiasta. Tutkittavat saivat joko ferrikarboksimaltoosia korkeintaan 1 000 mg rautaa sisältävinä kerta-annoksina, kunnes heidän yksilöllisesti (Ganzonin kaavalla) laskettu kumulatiivinen rauta-annoksensa saavutettiin, tai 100 mg rautaa suun kautta otettavana ferrosulfaattina kahdesti päivässä 12 viikon ajan. Tutkittavia seurattiin 12 viikon ajan. Keskimääräinen hemoglobiinin muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli 33,7 g/l ferrikarboksimaltoosiryhmässä (n=179; keskimääräinen kumulatiivinen rauta-annos: 1 347 mg) vs. 32,9 g/l ferrosulfaattiryhmässä (n=89), mikä osoitti, että kumpikaan hoito ei ollut huonompi (non-inferioriteetti).

Raskaus

Laskimonsisäisiä rautalääkkeitä ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä. Ferrikarboksimaltoosihoito pitäisi rajoittaa raskaudenajan toiseen ja kolmanteen kolmannekseen, mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, ks. kohta 4.6.

Rajallisia turvallisuustietoja raskaana olevista naisista on saatavilla tutkimuksesta FER-ASAP-2009-01, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin ferrikarboksimaltoosia (n=121) suun kautta annettuun rautsulfaattiin (n=115) raudanpuutosanemiasta kärsivillä, raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella olevilla naisilla 12 viikon hoitajakson ajan. Tutkittavat saivat ferrikarboksimaltoosia siten, että kumulatiivinen rauta-annos oli 1 000 mg tai 1 500 mg (keskimääräinen kumulatiivinen annos: 1 029 mg rautaa) lähtötason hemoglobiinin tai kehonpainon perusteella tai 100 mg rautaa suun kautta annettuna kahdesti päivässä 12 viikon ajan. Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yleisyys on

samanlainen ferrikarboksimaltoosia ja suun kautta annetulla raudalla hoidetuilla naisilla (11,4 % ferrikarboksimaltoosiryhmässä; 15,3 % suun kautta annetun raudan ryhmässä). Yleisimmin ilmoitetut hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ylävatsan kipu ja päänsärky. Vastasyntyneiden Apgar-pisteet samoin kuin rautaparametrit olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

Pediatriset potilaat

Neljässä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana vähintään 14-vuotiaita nuoria. Lisäksi raudanpuuteanemiasta kärsivillä 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla tehtiin pediatria tutkimuksia. Yleisimpiä raudanpuuteanemian aiheuttajia olivat ruoansulatuskanavan sairaudet (esim. tulehduksellinen suolistosairaus, *Helicobacter pylori*-gastritti, keliakia) ja runsas verenvuoto kohdusta.

Prospektiivisessa farmakokineettis-farmakodynaamisessa vaiheen 2 tutkimuksessa (1VIT13036) 35 lapselle, joiden mediaani-ikä oli 9,8 vuotta (vaihteluväli: 1,5–17,5 vuotta) annettiin hoitoa 2 peräkkäisen annoksen kohorteissa joko 7,5 mg rautaa painokiloa kohti sisältävinä ferrikarboksimaltoosikerta-annoksina (n = 16) tai 15 mg rautaa painokiloa kohti sisältävinä ferrikarboksimaltoosikerta-annoksina (n = 19) siten, että enimmäisannos oli 750 mg rautaa. Hemoglobiini-, ferritiini- ja TSAT-arvot nousivat annoksesta riippuvalla tavalla. Päivänä 35 injektion jälkeen hemoglobiiniarvo oli noussut keskimäärin (keskihajonta) 19 (13,8) g/l potilailla, jotka saivat ferrikarboksimaltoosivalmistetta annoksena 7,5 mg rautaa painokiloa kohti, ja 28 (11,5) g/l potilailla, jotka saivat ferrikarboksimaltoosivalmistetta annoksena 15 mg rautaa painokiloa kohti. Ks. myös kohta 4.8.

Prospektiivisessa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (1VIT17044) ferrikarboksimaltoosivalmisteen tehoa ja turvallisuutta verrattiin suun kautta annettuun rautahoitoon. 40 lasta, joiden mediaani-ikä oli 14,5 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta), saivat kaksi ferrikarboksimaltoosikerta-annosta, jotka sisälsivät 15 mg rautaa painokiloa kohden, 7 päivän välein (enimmäiskerta-annos 750 mg) ja 39 lasta, joiden mediaani-ikä oli 14,0 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta), saivat suun kautta annettavaa ferrosulfaattia 28 päivän ajan. Sekä ferrikarboksimaltoosihoidon että ferrosulfaattihoidon jälkeen todettiin samankaltaista hemoglobiiniarvon nousua. Hemoglobiiniarvon nousu lähtötilanteen ja päivän 35 välisenä aikana (LS-keskiarvo [95 %:n luottamusväli]) oli ferrikarboksimaltoosihoidon jälkeen 22,2 [16,9, 27,5] g/l ja suun kautta annetun ferrosulfaattihoidon jälkeen 19,2 [14,3, 24,1] g/l. Tutkimuksen päättymiseen mennessä hemoglobiiniarvo oli noussut > 10 g/l yhteensä 87,5 %:lla laskimonsisäistä rautaa saaneen ryhmän potilaista. Ferritiini- ja TSAT-arvojen nousu, joita käytettiin rautavarastojen täyttymisen mittarina, oli suurempaa ferrikarboksimaltoosihoidon kuin suun kautta annetun ferrosulfaattihoidon jälkeen. Ferritiiniarvon nousu lähtötilanteen ja päivän 35 välisenä aikana (LS-keskiarvo [95 %:n luottamusväli]) oli ferrikarboksimaltoosihoidon jälkeen 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml ja suun kautta annetun ferrosulfaattihoidon jälkeen 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml. Vastaava TSAT-arvon nousu oli 24,3 [19,19, 29,41] % ja 8,7 [3,70, 13,63] %. Ks. myös kohta 4.8.

Ferritiinin seuranta korvaushoidon jälkeen

Tutkimuksen VIT-IV-CL-008 rajoitetut tiedot osoittavat, että ferritiinitasot laskivat nopeasti 2 - 4 viikkoa korvauksen jälkeen ja siitä eteenpäin hitaammin. Keskimääräiset ferritiinitasot eivät laskeneet tasolle, jossa uudelleenhoitoa voitaisiin harkita, 12 viikon seurannan aikana. Siten käytettävissä olevat tiedot eivät selvästi kerro optimaalista aikaa ferritiinin uudelleentestaukselle, vaikkakin näyttää siltä, että ferritiinitasojen arviointi aikaisemmin kuin 4 viikkoa korvaushoidon jälkeen vaikuttaa ennaikaiselta. Siksi suositellaan, että klinikko suorittaisi ferritiinin uudelleenarvioinnin yksittäisen potilaan tilan perusteella.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Positroniemissiotomografia osoitti, että ferrikarboksimaltoosin sisältämät ⁵⁹Fe ja ⁵²Fe eliminoituivat nopeasti verestä, siirtyivät luuytimeen ja varastoituivat maksaan ja pernaan.

Ferrikarboksimaltoosin 100–1000 mg kertarauta-annoksen jälkeen raudanpuutoksesta kärsivillä tutkittavilla saavutetaan 37 µg/ml:n seerumin maksimirautapitoisuus 15 min injektiosta. Vastaava pitoisuus 1,21 tuntia injektiosta on 333 µg/ml. Keskustilan volyymi vastaa hyvin plasman volyymia (noin 3 litraa).

Eliminaatio

Injisoitu tai infusoitu rauta puhdistui plasmasta nopeasti, lopullinen puoliintumisaika vaihteli 7 tunnista 12 tuntiin, ja raudan keskimääräinen elimistössä oloaika (MRT) 11 tunnista 18 tuntiin. Raudan munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio oli vähäistä.

Pediatriset potilaat

Ferrikarboksimaltoosivalmisteen farmakokineettiset ominaisuudet annoksella 15 mg rautaa painokiloa kohden olivat samankaltaisia kuin raudanpuutoksesta kärsivillä aikuisilla. Seerumin rautapitoisuus suureni suhteessa annokseen 7,5 mg rautaa painokiloa kohden tai 15 mg rautaa painokiloa kohden sisältävän kerta-annoksen jälkeen. Kun ferrikarboksimaltoosivalmistettä annettiin 15 mg rautaa painokiloa kohden sisältävänä kerta-annoksena (enimmäisannos 750 mg), seerumin keskimääräinen maksimirautapitoisuus 310 µg/ml mitattiin 1,12 tunnin kuluttua. Terminaalinen puoliintumisaika oli 9,8 tuntia ja populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu jakautumistilavuus oli 0,42–3,14 l. Malliin perustuvien simulaatioiden mukaan pediatristen tutkittavien systeeminen altistus oli yleensä pienempi (pienempi AUC_{0-72h}) kuin aikuisilla (mediaani ikäryhmittäin: 3 340 µg × h/ml (1–2-vuotiaat), 4 110 µg × h/ml (3–12-vuotiaat), 4 740 µg × h/ml (13–17-vuotiaat), 8 864 µg × h/ml (aikuiset)).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta eivät farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten perusteella tuoneet esiin mitään ihmiseen kohdistuvia vaaroja. Prekliiniset kokeet osoittavat, että ferrikarboksimaltoosista vapautuva rauta läpäisee istukan ja erittyy rajoitetussa määrin rintamaitoon.

Hedelmällisyyttä koskevissa toksikologisissa tutkimuksissa, joissa käytettiin raudalla täysin kuormitettuja kaniineja, ferrikarboksimaltoosin käyttöön liittyi vähäisiä sikiöllä esiintyviä luuston epämuodostumia. Eräässä rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutusta lisääntymiskykyyn kumpaakaan sukupuolta olevilla eläimillä. Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole suoritettu ferrikarboksimaltoosin karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi. Allergista tai immunotoksista potentiaalia ei havaittu. Kontrolloitu *in-vivo*-testi ei osoittanut ferrikarboksimaltoosin ja antidekstraanivasta-aineiden välillä olevan ristiinvaikutusta. Paikallista ärsytystä tai intoleranssia ei havaittu laskimoon annon jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (E 524) (pH:n säätämiseksi)
Konsentroidu suolahappo (E 507) (pH:n säätämiseksi)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Yhteensopivuutta muiden kuin polypropyleenistä, polyetyleenistä ja lasista valmistettujen pakkausten kanssa ei tunneta.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo:

2 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:

Valmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 7 vuorokautta huoneenlämmössä (20 °C -25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta parenteraaliset valmisteet tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmisteen käsittely tulee tapahtua kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimentamisen jälkeen polyetyleenipulloissa (laimennus sterilillä 0,9 % natriumkloridiliuoksella):

Valmisteen laimentamisen pitoisuuksiin 2 mg/ml, 4 mg/ml ja 5 mg/ml jälkeen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä (20 °C -25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Polypropeeniruiskuissa (laimentamattomana):

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia huoneenlämmössä (20 °C -25 °C).

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ja ruiskuun ottamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä. Laimennetun tai avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Xabogard toimitetaan (tyypin I lasista valmistetussa) injektiopullossa, jossa on harmaa tulppa (bromobutyylikumia) ja alumiinikorkki ja jonka sisältö on seuraava:

- 2 ml dispersiota, joka sisältää 100 mg rautaa. Saatavana 1, 2 ja 5 injektiopullon pakkauksissa.
- 10 ml dispersiota, joka sisältää 500 mg rautaa. Saatavana 1, 2 ja 5 injektiopullon pakkauksissa.
- 20 ml dispersiota, joka sisältää 1 000 mg rautaa. Saatavana 1 injektiopullon pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkasta injektiopullot ennen käyttöä visuaalisesti, ettei niissä ole sakkaa ja etteivät ne ole vaurioituneet. Käytä vain sellaisia injektiopulloja, joiden sisältämä dispersio on tasainen ja jotka eivät sisällä sakkaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Xabogard tulee sekoittaa ainoastaan steriiliin 0,9 % natriumkloridiliuokseen. Mitään muita laskimonsisäisiä laimennusliuoksia tai lääkevalmisteita ei pidä käyttää, sillä samentumisen ja/tai interaktion mahdollisuus on olemassa. Ks. laimennusohjeita kohdasta 4.2

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

38748

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.07.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xabogard 50 mg Fe/ml injektions-/infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml dispersion innehåller järnkarboximaltos motsvarande 50 mg järn.

En 2 ml injektionsflaska innehåller järnkarboximaltos motsvarande 100 mg järn.

En 10 ml injektionsflaska innehåller järnkarboximaltos motsvarande 500 mg järn.

En 20 ml injektionsflaska innehåller järnkarboximaltos motsvarande 1 000 mg järn.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En ml dispersion innehåller upp till 5,9 mg (0,26 mmol) natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, dispersion.

Mörkbrun, ogenomskinlig vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xabogard är avsett för behandling av järnbrist när (se avsnitt 5.1):

- orala järnpreparat är ineffektiva.
- orala järnpreparat inte kan användas.
- det finns ett kliniskt behov att ge järn snabbt.

Diagnosen järnbrist måste vara baserad på laboratorieprov.

4.2 Dosering och administreringsätt

Övervaka patienter noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Xabogard.

Xabogard ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat är tillgängliga. Patienten ska observeras med avseende på biverkningar under minst 30 minuter efter varje administrering av Xabogard (se avsnitt 4.4).

Dosering

Dosering av Xabogard följer en stegvis strategi: [1] fastställande av det individuella järnbehovet, [2] beräkning och administrering av järndosen/doserna och [3] utvärderingar av järnstatus efter behandling. Dessa steg specificeras nedan:

Steg 1: Fastställande av järnbehov

Det individuella behovet av järn som ska tillföras med Xabogard baseras på patientens kroppsvikt och hemoglobinnivå (Hb). Se Tabell 1 för fastställande av totalt järnbehov: 2 doser kan krävas för ersätta det totala järnbehovet, se steg 2 för de maximala individuella järndoserna.

Järnbrist måste bekräftas med laboratorieprover såsom anges i avsnitt 4.1.

Tabell 1: Fastställande av totalt järnbehov

Hb g/l	Patientens kroppsvikt		
	Under 35 kg	35 kg till <70 kg	70 kg och övre
<100	30 mg/kg kroppsvikt	1 500 mg	2 000 mg
100 till <140	15 mg/kg kroppsvikt	1 000 mg	1 500 mg
≥140	15 mg/kg kroppsvikt	500 mg	500 mg

Steg 2: Beräkning och administrering av den maximala individuella järndosen/doserna

Baserat på det totala järnbehov som fastställts enligt ovan ska lämplig dos/lämpliga doser av Xabogard administreras, med följande i beaktande:

Vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre

En enskild administrering av Xabogard ska inte överstiga:

- 15 mg järn/kg kroppsvikt (för administrering som intravenös injektion) eller 20 mg järn/kg kroppsvikt (för administrering som intravenös infusion)
- 1 000 mg järn (20 ml Xabogard)

Den maximala rekommenderade kumulativa dosen av Xabogard är 1 000 mg järn (20 ml Xabogard) per vecka. Om det totala järnbehovet är högre ska administrering av en ytterligare dos ske minst 7 dagar efter den första dosen.

Barn och ungdomar från 1 år till 13 år

En enskild administrering av Xabogard ska inte överstiga:

- 15 mg järn/kg kroppsvikt
- 750 mg järn (15 ml Xabogard)

Den maximala rekommenderade kumulativa dosen av Xabogard är 750 mg järn (15 ml Xabogard) per vecka. Om det totala järnbehovet är högre ska administrering av en ytterligare dos ske minst 7 dagar efter den första dosen.

Steg 3: Utvärdering av järnstatus efter behandling

Ny bedömning bör göras av läkaren baserat på den enskilda patientens tillstånd. Ny bedömning av Hb-nivån bör utföras tidigast 4 veckor efter den sista administreringen av Xabogard för att ge tillräckligt med tid för erytropoes (bildande av röda blodkroppar) och järnutnyttjande. Om patienten behöver ytterligare järnersättning ska järnbehovet beräknas på nytt (se steg 1).

Barn under 1 års ålder

Effekt och säkerhet för Xabogard har inte undersökts för barn under 1 års ålder. Xabogard rekommenderas därför inte till barn i denna åldersgrupp.

Kroniskt njursjuka som är beroende av hemodialys

För vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre bör inte en daglig engångsdos på maximalt 200 mg järn överskridas hos hemodialysberoende, kroniskt njursjuka patienter (se även avsnitt 4.4).

För barn i åldern 1 till 13 år med kronisk njursjukdom som kräver hemodialys har inte effekt och säkerhet för Xabogard undersökts. Xabogard rekommenderas därför inte till barn i åldern 1 till 13 år med kronisk njursjukdom som kräver hemodialys.

Administreringssätt

Xabogard får endast administreras intravenöst:

- som injektion, eller

- som infusion, eller
- utspädd direkt i dialysatorns venslang under hemodialys.

Xabogard får inte administreras subkutant eller intramuskulärt.

Intravenös injektion

Xabogard kan ges utspädd som intravenös injektion. För vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre är maximal engångsdos 15 mg järn/kg kroppsvikt, men ska inte överstiga 1 000 mg järn. För barn i åldern 1 till 13 år är den maximala engångsdosen 15 mg järn/kg kroppsvikt, men bör inte överstiga 750 mg järn. För administreringstid, se Tabell 2.

Tabell 2: Administreringstid för intravenös injektion av Xabogard

Beräknad volym Xabogard	Motsvarande järnmängd	Administreringshastighet/ Minsta administreringstid
2 till 4 ml	100 till 200 mg	Ingen föreskriven minimitid
>4 till 10 ml	>200 till 500 mg	100 mg järn/min
>10 till 20 ml	>500 till 1 000 mg	15 minuter

Intravenös infusion

Xabogard kan ges som intravenös infusion och ska då spädas. För vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre är maximal engångsdos 20 mg järn/kg kroppsvikt, men ska inte överstiga 1 000 mg järn. För barn i åldern 1 till 13 år är den maximala engångsdosen 15 mg järn/kg kroppsvikt, men bör inte överstiga 750 mg järn.

Vid infusion får Xabogard endast spädas ut med steril 0,9 % natriumkloridlösning enligt Tabell 3. Obs! Av stabilitetsskäl ska Xabogard inte spädas till koncentrationer om mindre än 2 mg järn/ml (ej inkluderande volymen av järnkarboximaltosdispersion). För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Tabell 3: Utspädning av Xabogard för intravenös infusion

Beräknad volym Xabogard	Motsvarande järnmängd	Maximal mängd steril 0,9 % natriumkloridlösning	Minsta administreringstid
2 till 4 ml	100 till 200 mg	50 ml	Ingen föreskriven minimitid
>4 till 10 ml	>200 till 500 mg	100 ml	6 minuter
>10 till 20 ml	>500 till 1 000 mg	250 ml	15 minuter

4.3 Kontraindikationer

Användning av Xabogard är kontraindicerad i fall av:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Xabogard eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter.
- Anemi som inte tillskrivs järnbrist t.ex. annan mikrocytisk anemi.
- Tecken på järnöverbelastning eller störningar i utnyttjandet av järn.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Parenteralt administrerade järnpreparat kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga och potentiellt dödliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner. Överkänslighetsreaktioner har även rapporterats när tidigare doser av parenterala järnkomplex inte har resulterat i några oönskade effekter. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronar artärspasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Risken är större för patienter med konstaterade allergier inklusive läkemedelsallergier, däribland patienter med svår astma, eksem eller andra atopiska allergier i anamnesen.

Det finns även en ökad risk för överkänslighetsreaktioner mot parenterala järnkomplex hos patienter med immunologiska eller inflammatoriska tillstånd (t.ex. systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit).

Xabogard ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat finns tillgängliga. Varje patient ska observeras avseende biverkningar under minst 30 minuter efter varje administrering av Xabogard. Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans uppkommer under administrering måste behandlingen stoppas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1 000 adrenalinslösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Hypofosfatemisk osteomalaki

Symptomatisk hypofosfatemi som leder till osteomalaki och frakturer som kräver klinisk intervention, inklusive operation har rapporterats efter godkännande för försäljning. Patienterna ska ombes uppsöka läkarhjälp om de upplever tilltagande trötthet med myalgi eller skelettsmärta. Serumfosfat ska övervakas hos patienter som ges flera administreringar av höga doser eller långvarig behandling, samt hos de patienter som har riskfaktorer för hypofosfatemi. Om hypofosfatemin kvarstår ska behandlingen med järn(III)karboximaltos omprövas.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Hos patienter med leverdysfunktion skall parenteralt järn endast administreras efter en noggrann nytta/risk-bedömning. Parenteral järnadministrering skall undvikas hos patienter med leverdysfunktion där järnöverbelastning är en utlösande faktor, särskilt *porphyria cutanea tarda* (PCT). Noggrann övervakning av järnstatus rekommenderas för att undvika järnöverbelastning.

Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för engångsdoser över 200 mg järn till hemodialysberoende patienter med kronisk njursjukdom.

Infektion

Parenteralt järn måste användas med försiktighet vid akut eller kronisk infektion, astma, eksem eller atopiska allergier. Det rekommenderas att behandlingen med Xabogard avbryts hos patienter med pågående bakteriemi. Därför skall bedömning av nytta/risk utföras hos patienter med kronisk infektion varvid suppression av erythropoes skall beaktas.

Extravasering

Försiktighet skall iakttas vid administrering av Xabogard för att undvika extravasalt läckage. Extravasalt läckage av Xabogard vid administreringsstället kan leda till hudirritation och potentiellt långvarig brun missfärgning vid administreringsstället. I fall av extravasalt läckage skall administrering av Xabogard omedelbart avbrytas.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller upp till 5,9 mg (0,26 mmol) natrium per ml utspädd dispersion.

2 ml injektionsflaska: Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

10 ml injektionsflaska: Detta läkemedel innehåller högst 59 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,95 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

20 ml injektionsflaska: Detta läkemedel innehåller högst 118 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 5,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Absorptionen av peroralt järn minskar vid samtidig administrering av parenterala järnpreparat. Peroral järnbehandling bör därför inte, om nödvändig, påbörjas förrän minst 5 dagar efter den senaste administreringen av Xabogard.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av Xabogard hos gravida kvinnor (se avsnitt 5.1). Därför krävs en noggrann nytta/risk-bedömning före användning under graviditet och Xabogard skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Järnbristanemi som uppträder under graviditetens första trimester kan i många fall behandlas med peroralt järn. Behandling med Xabogard ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret.

Fosterbradykardi kan förekomma efter administrering av parenteralt järn. Tillståndet är vanligtvis övergående och är en följd av en överkänslighetsreaktion hos modern. Det ofödda barnet ska övervakas noggrant under intravenös administrering av parenteralt järn till gravida kvinnor.

Data från djur tyder på att järn som frisätts från Xabogard kan passera placentabarriären och att dess användning under graviditet kan påverka fostrets skelettutveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Kliniska studier har visat att endast en försumbar mängd järn ($\leq 1\%$) passerar över från Xabogard till human bröstmjölk. På basis av begränsade uppgifter om kvinnor som ammar är det osannolikt att Xabogard utgör en risk för det ammande barnet.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av Xabogard på human fertilitet. Fertiliteten påverkades inte av Xabogard-behandling i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att Xabogard påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell 4 presenterar de biverkningar som rapporterats under kliniska studier vid vilka > 9 000 patienter (inklusive > 100 barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år) fick järnkarboximaltos samt biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter marknadsintroduktion (se fotnoter till tabellen för detaljer).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (som förekommer hos 3,2 % av patienterna), följt av reaktion vid injektions-/infusionsstället, hypofosfatemi, huvudvärk, blodvällning, yrsel och hypertoni. Reaktionen på injektions-/infusionsstället inkluderar flera biverkningar som individuellt är antingen mindre vanliga eller sällsynta. De allvarligaste biverkningarna är anafylaktiska reaktioner (sällsynta). Dödsfall har rapporterats. Se avsnitt 4.4 för närmare uppgifter.

Tabell 4: Biverkningar observerade under kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion

Organklass	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens ⁽¹⁾
Immunsystemet		Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner	
Metabolism och nutrition	Hypofosfatemi			

Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Parestesier, dysgeusi		Förlust av medvetandet ⁽¹⁾
Psyksiska störningar			Ångest ⁽²⁾	
Hjärtat		Takykardi		Kounis syndrom ⁽¹⁾
Blodkärl	Blodvallning, hypertoni	Hypotoni	Flebit, synkope ⁽²⁾ , presynkope ⁽²⁾	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Bronkospasm ⁽²⁾	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar, dyspepsi, buksmärta, obstipation, diarré	Flatulens	
Hud och subkutan vävnad		Klåda, urtikaria, erytem, hudutslag ⁽³⁾	Angioödem ⁽²⁾ , blekhet ⁽²⁾ , avlägsen missfärgning av hud (på andra delar av kroppen än administrationsstället) ⁽²⁾	Ansiktsödem ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, ryggsmärta, artralgi, smärta i lemmar, muskelspasmer		Hypofosfatemisk osteomalaki ⁽¹⁾
Allmänna symptom och symptom vid administrationsstället	Reaktioner på injektions-/infusions stället ⁽⁴⁾	Pyrexia, trötthet, bröstsmärta, perifert ödem, frossa, sjukdomskänsla	Influensaliknande sjukdom (som kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter injektion) ⁽²⁾	
Undersökningar		Förhöjd koncentration av ALAT, förhöjd koncentration av ASAT, förhöjd koncentration av gammaglutamyltransferas, förhöjd koncentration av laktatdehydrogenas i blodet, förhöjd koncentration av alkaliskt fosfat i blodet		

1 Biverkningar som endast rapporterats efter marknadsintroduktion; uppskattade som sällsynta.

2 Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion, även observerade i den kliniska miljön.

3 Inkluderar följande föredragna termer: hudutslag (individuellt biverkning angiven som mindre vanlig) samt erytematösa, generaliserade, makulära, makulo-papulära och pruritiska hudutslag (alla individuella biverkningar angivna som sällsynta).

4 Inkluderar, men är inte begränsade till, följande föredragna termer: smärta, hematom, missfärgning, extravasation, irritation och reaktion vid injektions-/infusionsstället (alla individuella biverkningar angivna som mindre vanliga) och parestesier (individuellt biverkning angiven som sällsynt).

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år är jämförbar med den för vuxna. 110 pediatrika patienter fick järnkarboximaltos i 7 kliniska studier. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. De rapporterade icke-allvarliga biverkningarna var hypofosfatemi (n = 5), urtikaria (n = 5), reaktioner på injektions-/infusionsstället (n = 4), buksmärta (n = 2), blodvällning (n = 2), huvudvärk (n = 2), pyrexia (n = 2), förhöjda leverenzymerna (n = 2) och hudutslag (n = 2). Obstipation, gastrit, hypertension, klåda och törst rapporterades endast en gång.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Administrering av mer Xabogard än den mängd som behövs för att behandla järnunderskott vid tidpunkten för administreringen kan leda till ansamling av järn i järndepåer och så småningom till hemosideros. Övervakning av järnparametrar såsom serumferritin och transferrinmättnad (TSAT) kan bidra till upptäckt av järnackumulering. Om ackumulering av järn föreligger, behandla i enlighet med medicinsk praxis, överväg t.ex. användning av ett järnkelaterande ämne.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Järn, parenteralt preparat, ATC-kod: B03AC

Xabogard injektions-/infusionsvätska, dispersion, är en kolloidal lösning av järnkomplexet järnkarboximaltos. Komplexet är anpassat för att på ett kontrollerat sätt, tillhandahålla utnyttjbart järn för järntransport och proteindepåer i kroppen (transferrin och ferritin, respektive). Röda blodkroppars utnyttjande av ⁵⁹Fe från radioaktivt märkt järnkarboximaltos varierade från 91 % till 99 % hos patienter med järnbrist och från 61 % till 84 % hos patienter med renal anemi 24 dagar efter att dosen givits. Behandling med järnkarboximaltos leder till en ökning av antalet retikulocyter, serumferritinnivåer och TSAT-nivåer till normala värden.

Klinisk effekt och säkerhet

Järnkarboximaltos effekt och säkerhet har studerats i olika terapeutiska områden där intravenöst järn är nödvändigt för att korrigeras järnbrist. De viktigaste studierna beskrivs mer detaljerat nedan.

Kardiologi

Kroniskt hjärtsvikt

Studie CONFIRM-HF var en dubbelblind, randomiserad, studie med 2 grupper för jämförelse av järnkarboximaltos (n=150) mot placebo (n=151) hos försökspersoner med kronisk hjärtsvikt och järnbrist under en behandlingsperiod på 52 veckor. Dag 1 och vecka 6 (korrigeringsfasen) fick försökspersonerna antingen järnkarboximaltos i enlighet med en förenklad dostabell baserat på baslinje-Hb och kroppsvikt vid screening (se avsnitt 4.2), placebo eller ingen dos. Vecka 12, 24 och 36 (underhållsfasen) fick försökspersonerna järnkarboximaltos (500 mg järn) eller placebo om serumferritin var < 100 ng/ml eller 100– 300 ng/ml med TSAT <20%). Fördelen med behandling med järnkarboximaltos mot placebo demonstrerades med det primära effektivitetsmättet, ändringen i testet

med 6-minuters promenad (6 MWT) från baslinjen till vecka 24 (33 ± 11 meter, $p=0,002$). Den effekten bibehölls under hela studien till vecka 52 (36 ± 11 meter, $p<0,001$).

Studien EFFECT-HF var en open-label (med blindad effektmåttutvärdering), randomiserad, studie med 2 grupper för jämförelse av järnkarboximaltos ($n=86$) mot gängse vård ($n=86$) hos patienter med kroniskt hjärtfel och järnbrist under en behandlingsperiod på 24 veckor. Dag 1 och vecka 6 (korrigeringsfasen) fick patienterna endera järnkarboximaltos i enlighet med en förenklad dostabell baserat på baslinje-Hb och kroppsvikt vid screeningen (se avsnitt 4.2) eller gängse vård. Vid vecka 12 (underhållsfas) fick patienterna järnkarboximaltos (500 mg järn) eller gängse vård om serumferritinet < 100 ng/ml eller $100\text{--}300$ ng/ml och TSAT < 20 %. Fördelen med behandling med järnkarboximaltos mot gängse vård demonstrerades med det primära effektivitetmättet, ändringen i viktjusterat test av topp- VO_2 från baslinjen till vecka 24 (LS genomsnittligt $1,04 \pm 0,44$, $p=0,02$).

Nefrologi

Hemodialysberoende kronisk njursjukdom

Studie VIT-IV-CL-015 var en open-label, randomiserad parallellgruppsstudie som jämförde järnkarboximaltos ($n=97$) med järnsackaros ($n=86$) hos försökspersoner med järnbristanemi som genomgick hemodialys. Försökspersonerna fick järnkarboximaltos eller järnsackaros 2-3 gånger per vecka i singeldoser om 200 mg järn direkt i dialysapparaten tills den individuellt kalkylerade kumulativa järndosen uppnåddes (kumulativ medeldos järn som järnkarboximaltos: 1 700 mg). Primär effektendpoint var den andel av försökspersonerna som uppnådde en ökning av Hb om ≥ 10 g/l 4 veckor efter baseline. 4 veckor efter baseline svarade 44,1 % på behandlingen med järnkarboximaltos (dvs. en Hb-ökning om ≥ 10 g/l) jämfört med 35,3 % för järnsackaros ($p=0,2254$).

Icke-dialysberoende kronisk njursjukdom

Studie 1VIT04004 var en open-label, randomiserad studie med aktiv kontroll, som utvärderade säkerheten och effekten av järnkarboximaltos ($n=147$) vs. oralt järn ($n=103$). Försökspersonerna i järnkarboximaltos gruppen fick 1 000 mg järn vid baseline och 500 mg järn dag 14 och 28, om TSAT var < 30 % och serumferritin var < 500 ng/ml vid respektive besök. Försökspersonerna i armen med oralt järn fick 65 mg järn TID som ferrosulfat från baseline till dag 56. Försökspersonerna följdes upp till dag 56. Primär effektendpoint var andelen försökspersoner som uppnådde en ökning av Hb om ≥ 10 g/l någon gång mellan baseline och studiens slut eller tid för intervention. Detta uppnåddes av 60,54 % av de försökspersoner som fick järnkarboximaltos vs. 34,7 % av försökspersonerna i gruppen med oralt järn ($p < 0,001$). Medelvärde för hemoglobinförändring till dag 56/studiens slut var 10 g/l i järnkarboximaltos gruppen och 7 g/l i gruppen med oralt järn ($p=0,034$, 95 % KI: 0,0, 0,7).

Gastroenterologi

Inflammatorisk tarmsjukdom

Studie VIT-IV-CL-008 var en randomiserad, open-label studie som jämförde effekten av järnkarboximaltos med oralt ferrosulfat för att reducera järnbristanemi hos försökspersoner med inflammatorisk tarmsjukdom. Försökspersonerna fick antingen järnkarboximaltos ($n=111$) i singeldoser på upp till 1 000 mg järn en gång per vecka tills den individuellt kalkylerade järndosen (per Ganzoni-formula) uppnåddes (medelvärde av kumulativ järndos: 1 490 mg) eller 100 mg järn BID som ferrosulfat ($n=49$) i 12 veckor. De försökspersoner som fick järnkarboximaltos visade en medelökning av Hb från baseline till vecka 12 om 38,3 g/l, vilket inte var sämre än 12 veckors behandling med ferrosulfat två gånger dagligen (37,5 g/l, $p=0,8016$).

Studie FER-IBD-07-COR var en randomiserad, open-label studie som jämförde effekten av järnkarboximaltos vs. järnsackaros hos försökspersoner med remitterande eller mild inflammatorisk tarmsjukdom. De försökspersoner som fick järnkarboximaltos doserades enligt ett förenklat doseringsschema som använde baseline Hb och kroppsvikt (se avsnitt 4.2) i singeldoser på upp till 1 000 mg järn, medan de försökspersoner som fick järnsackaros doserades enligt individuellt kalkylerade järndoser med användning av Ganzoni-formulan med doser om 200 mg järn till den kumulativa järndosen var uppnådd. Försökspersonerna följdes upp i 12 veckor. 65,8 % av försökspersonerna som fick järnkarboximaltos ($n=240$; kumulativ medeldos 1 414 mg) vs. 53,6 % som

fick järnsackaros (n=235; kumulativ medeldos 1 207 mg; p=0,004) hade svarat vecka 12 (definierat som Hb-ökning ≥ 20 g/l). 83,8 % av järnkarboximaltos-behandlade försökspersoner vs. 75,9 % av järnsackaros-behandlade försökspersoner uppnådde en Hb-ökning om ≥ 20 g/l eller hade Hb inom normala gränser vecka 12 (p=0,019).

Kvinnors hälsa

Post-partum

Studie VIT-IV-CL-009 var en randomiserad open-label non-inferiority studie som jämförde effekten av järnkarboximaltos (n=227) vs. ferrosulfat (n=117) hos kvinnor som led av post-partum-anemi. Försökspersonerna fick antingen järnkarboximaltos i singeldoser om upp till 1 000 mg järn tills deras individuellt kalkylerade kumulativa järndos (per Ganzoni-formula) uppnåddes, eller 100 mg järn som oralt ferrosulfat BID i 12 veckor. Försökspersonerna följdes upp i 12 veckor. Medelförändringen av Hb från baseline till vecka 12 var 33,7 g/l i järnkarboximaltos-gruppen (n=179; kumulativ medeldos: 1 347 mg) vs. 32,9 g/l i ferrosulfatgruppen (n=89), vilket visar non-inferiority mellan behandlingarna.

Graviditet

Intravenösa järnmediciner skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Behandling med järnkarboximaltos ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret, se avsnitt 4.6.

Begränsade säkerhetsdata hos gravida kvinnor finns tillgängliga från studie FER-ASAP-2009-01, en randomiserad, öppen studie som jämför järnkarboximaltos (n=121) med oralt järnsulfat (n=115) i gravida kvinnor i andra och tredje trimestern med järnbristanemi under en behandlingsperiod på 12 veckor. Försökspersonerna fick järnkarboximaltos i kumulativa doser på 1 000 mg eller 1 500 mg järn (genomsnittlig kumulativ dos: 1 029 mg järn) baserat på Hb och kroppsvikt vid screening, eller 100 mg järn som oralt järn BID i 12 veckor. Incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar var liknande mellan de kvinnor som behandlats med järnkarboximaltos och de som behandlats med oralt järn (11,4 % i järnkarboximaltos-gruppen; 15,3 % i gruppen som behandlats med oralt järn). De vanligast rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna var illamående, smärtor i övre delen av buken samt huvudvärk. Apgar-poängen för nyfödda samt järnparametrarna var liknande mellan behandlingsgrupperna.

Pediatrisk population

Ungdomar 14 år eller äldre ingick i 4 studier som utfördes på vuxna. Dessutom utfördes pediatrika studier på barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med järnbristanemi. De vanligaste etiologierna för järnbristanemi var mag-tarmsjukdomar (t.ex. kronisk inflammatorisk tarmsjukdom, *Helicobacter pylori* gastris, glutenintolerans) och kraftigt livmoderblödning.

I en prospektiv farmakokinetisk/farmakodynamisk fas 2 studie (1VIT13036), behandlades 35 barn med en medianålder på 9,8 år (intervall: 1,5–17,5 år) i två 2 på varandra följande doskohorter med en engångsdos av järnkarboximaltos 7,5 mg järn/kg kroppsvikt (n = 16) eller järnkarboximaltos 15 mg järn/kg kroppsvikt (n = 19), vid en maximal dos på 750 mg järn. Hb, ferritin och TSAT ökade dosberoende. På dag 35 efter injektion, var medelökningen (SD) i Hb 1,9 (1,38) g/dl med järnkarboximaltos 7,5 mg järn/kg och 2,8 (1,15) g/dl med järnkarboximaltos 15 mg järn/kg. Se även avsnitt 4.8.

I en prospektiv, open-label, parallelgrupp fas 3 studie (1VIT17044), jämfördes effektivitet och säkerhet av järnkarboximaltos med oral järnbehandling. 40 barn med en medianålder på 14,5 år (intervall: 1 till 17 år) behandlades med 2 doser järnkarboximaltos 15 mg järn/kg kroppsvikt med 7 dagars intervall (maximal engångsdos 750 mg) och 39 barn med en medianålder på 14,0 år (intervall: 1 till 17 år) med oralt järnsulfat under 28 dagar. En liknande ökning av Hb observerades efter båda behandlingarna med järnkarboximaltos och behandling med oralt järnsulfat. Ökningen av Hb från baslinjen till dag 35 (LS-medelvärde [95 % KI]) var 2,22 [1,69, 2,75] g/dl efter järnkarboximaltos och 1,92 [1,43, 2,41] g/dl efter oralt järnsulfat. Totalt uppnådde 87,5 % av patienterna i den intravenösa järngruppen en ökning av Hb > 1 g/dl vid EOS. Ökningen i ferritin och TSAT, som användes som ett mått på påfyllningen av järnförrådet, var högre efter järnkarboximaltos-behandling jämfört med oral

järnsulfatbehandling, med en ökning i ferritin från baslinjen till dag 35 (LS-medelvärde [95 % KI]) på 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml efter järnkarboximaltos och 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml efter oralt järnsulfat. Motsvarande ökning av TSAT var 24,3 [19,19, 29,41] % respektive 8,7 [3,70, 13,63] %. Se även 4.8.

Övervakning av ferritin efter ersättningsbehandling

Det finns begränsade data från studien VIT-IV-CL-008 som visar att nivåerna av ferritin minskar snabbt i 2–4 veckor efter ersättningsbehandlingen och därefter mer långsamt. De genomsnittliga nivåerna av ferritin minskade inte till sådana nivåer att ny behandling behövde övervägas under de 12 veckornas uppföljning av studien. Det innebär att tillgängliga data inte tydligt indikerar någon optimal tidpunkt för omtestning av ferritin, även om bedömning av ferritinnivåer tidigare än 4 veckor efter ersättningsbehandlingen verkar vara för tidigt. Därför rekommenderas att vidare utvärdering av ferritin bör göras av läkaren baserat på den enskilda patientens tillstånd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Positronemissionstomografi har visat att ⁵⁹Fe och ⁵²Fe från järnkarboximaltos snabbt elimineras ur blodet, passerar till benmärgen och lagras i lever och mjälte. Efter administrering av en engångsdos järnkarboximaltos om 100 till 1 000 mg järn till försökspersoner med järnbrist, erhålls maximala totala serumjärnnivåer om 37 µg/ml till 333 µg/ml efter 15 minuter respektive 1,21 timmar. Centralrummets volym motsvarar väl plasmavolymer (cirka 3 liter).

Eliminering

Injicerat eller infuserat järn avlägsnas snabbt ur plasma, slutlig halveringstid varierar från 7 timmar till 12 timmar och MRT (mean residence time) från 11 timmar till 18 timmar. Renal utsöndring av järn är försumbar.

Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaperna hos järnkarboximaltos vid en dos på 15 mg järn/kg var liknande de för vuxna patienter med järnbrist. Serumjärn ökade proportionellt mot dosen efter en engångsdos på 7,5 mg järn/kg eller 15 mg järn/kg. Efter en engångsdos med järnkarboximaltos på 15 mg järn/kg kroppsvikt (maximalt 750 mg), uppmättes maximala totala serumjärnvärden på 310 µg/ml efter 1,12 timmar. Den slutliga halveringstiden var 9,8 timmar och den uppskattade distributionsvolymen enligt populationens farmakokinetiska analys var 0,42 till 3,14 liter. Baserat på modellbaserade simuleringar tenderade de pediatrika försökspersonerna att ha en lägre systemisk exponering (lägre AUC_{0–72 h}) jämfört med de vuxna (medianvärde per åldersgrupp: 3 340 µg×h/ml (1 till 2 år), 4 110 µg×h/ml (3 till 12 år), 4 740 µg×h/ml (13 till 17 år), 8 864 µg×h/ml (vuxna)).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Prekliniska studier visar att järn som frisätts från järnkarboximaltos passerar placentabariären och utsöndras i mjölk i begränsade, kontrollerade mängder.

I studier av reproduktionstoxikologi där man använde kaniner som fått järn i överskott fanns ett samband mellan järnkarboximaltos och mindre skelettavvikelser hos fostret. I en fertilitetsstudie på råttor sågs inga effekter på fertiliteten vare sig hos han- eller hondjur. Inga långtidsstudier på djur har utförts för bedömning av karcinogen potential hos järnkarboximaltos. Det finns inga belegg för någon allergen eller immunotoxisk potential. En kontrollerad test *in vivo* uppvisade ingen korsreaktivitet med antikroppar mot dextran hos järnkarboximaltos. Ingen lokal irritation eller intolerans observerades efter intravenös administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (E 524)(för justering av pH)
Koncentrerad saltsyra (E 507) (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Kompatibilitet med behållare i andra material än polypropen, polyeten och glas har inte dokumenterats.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska:
2 år

Hållbarhet efter första öppnandet:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter första öppnandet har påvisats för 7 dagar vid rumstemperatur (20 °C-25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt ska preparat för parenteral administrering användas omedelbart. Om den inte används omedelbart så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring på användaren. Administrering måste utföras under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Hållbarhet efter spädning i polyetenflaskor (efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning):

Kemisk och fysikalisk stabilitet av dispersion utspädd till en koncentration på 2 mg/ml, 4 mg/ml och 5 mg/ml har påvisats för 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C – 25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning, vilka i normalfallet inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C såvida inte öppnande och uppdragning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hållbarhet i polypropensprutor (inte utspädd):

Kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats för 24 timmar vid rumstemperatur (20 °C – 25 °C).

Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning, vilka i normalfallet inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C såvida inte öppnande och uppdragning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning eller första öppnandet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Xabogard levereras i en injektionsflaska (typ I glas) med en grå propp (bromobutylgummi) och en aluminiumkapsyl som:

- 2 ml dispersion som innehåller 100 mg järn. Finns tillgänglig i förpackningsstorlekar med 1, 2 och 5 injektionsflaskor
- 10 ml dispersion som innehåller 500 mg järn. Finns tillgänglig i förpackningsstorlekar med 1, 2 och 5 injektionsflaskor
- 20 ml dispersion som innehåller 1 000 mg järn. Finns tillgänglig i en förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera visuellt att injektionsflaskorna inte innehåller fällning eller är skadade före användningen. Använd endast flaskor med homogen dispersion utan fällning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Xabogard får blandas endast med steril 0,9 % natriumkloridlösning. Inga andra intravenösa spädningslösningar och läkemedel bör användas eftersom risk för fällning och/eller interaktion föreligger. För anvisningar om spädning se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38748

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.07.2024