

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КСАБОГАРД 50 mg желязо/ml инжекционна/инфузионна дисперсия
XABOGARD 50 mg iron/ml dispersion for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от дисперсията съдържа 50 mg желязо (*iron*) (като желязна карбоксималтоза (*ferric carboxymaltose*)).

Всеки флакон от 2 ml съдържа 100 mg желязо (като желязна карбоксималтоза).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 500 mg желязо (като желязна карбоксималтоза).

Всеки флакон от 20 ml съдържа 1 000 mg желязо (като желязна карбоксималтоза).

Помощно вещество с известно действие

Един ml от дисперсията съдържа до 5,9 mg (0,26 mmol) натрий, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна/инфузионна дисперсия.

Тъмнокافява, непрозрачна, водна дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

КСАБОГАРД е показан за лечение на желязен дефицит, когато (вж. точка 5.1):

- пероралните желязни препарати са неефективни.
- пероралните желязни препарати не може да се използват.
- е клинично показано да се достави бързо желязо.

Диагнозата на желязния дефицит трябва да се основава на лабораторни изследвания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Проследявайте внимателно пациентите за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност по време на и след всяко приложение на КСАБОГАРД.

КСАБОГАРД трябва да се прилага само при непосредствено наличие на персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции и при пълна възможност за осигуряване на реанимация. Пациентът трябва да се наблюдава за нежелани реакции най-малко 30 минути след всяко приложение на КСАБОГАРД (вж. точка 4.4).

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2023 0003
Разрешение №	30 -07- 2024
BG/MA/MP -	66150
Одобрение №	



Дозировката на КСАБОГАРД следва стъпаловиден подход: [1] определяне на индивидуалните нужди от желязо, [2] изчисляване и прилагане на дозата(ите) желязо и [3] оценка след попълване на железните депа. Тези стъпки са описани по-долу:

Стъпка 1: Определяне на нуждите от желязо

Индивидуалната нужда от желязо за попълване на железните депа чрез прилагане на КСАБОГАРД се определя на база телесно тегло на пациента и нивата на хемоглобин (Hb). Вижте Таблица 1 за определяне на общите нужди от желязо. Може да са необходими 2 дози за попълване на общата нужда от желязо, вижте стъпка 2 за максималните индивидуални дози на желязо.

Железният дефицит трябва да бъде потвърден от лабораторни изследвания, както е описано в точка 4.1.

Таблица 1. Определяне на общите нужди от желязо

Hb		Телесно тегло на пациента		
g/dl	mmol/l	под 35 kg	35 kg до <70 kg	70 kg и повече
<10	<6,2	30 mg/kg телесно тегло	1 500 mg	2 000 mg
10 до <14	6,2 до <8,7	15 mg/kg телесно тегло	1 000 mg	1 500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg телесно тегло	500 mg	500 mg

Стъпка 2: Изчисляване и прилагане на максималната индивидуална доза(и)

Въз основа на определените общи нужди от желязо трябва да се приложат подходящите дози на КСАБОГАРД, като се има предвид следното:

Възрастни и юноши на и над 14 години

Еднократното приложение на КСАБОГАРД не трябва да надвишава:

- 15 mg желязо/kg телесно тегло (при приложение чрез интравенозна инжекция) или 20 mg желязо/kg телесно тегло (при приложение чрез интравенозна инфузия)
- 1 000 mg желязо (20 ml КСАБОГАРД)

Максималната препоръчителна кумулативна доза КСАБОГАРД е 1 000 mg желязо (20 ml КСАБОГАРД) на седмица. Ако общата нужда от желязо е по-голяма, тогава прилагането на допълнителна доза трябва да бъде най-малко 7 дни след първата доза.

Деца и юноши на възраст от 1 до 13 години

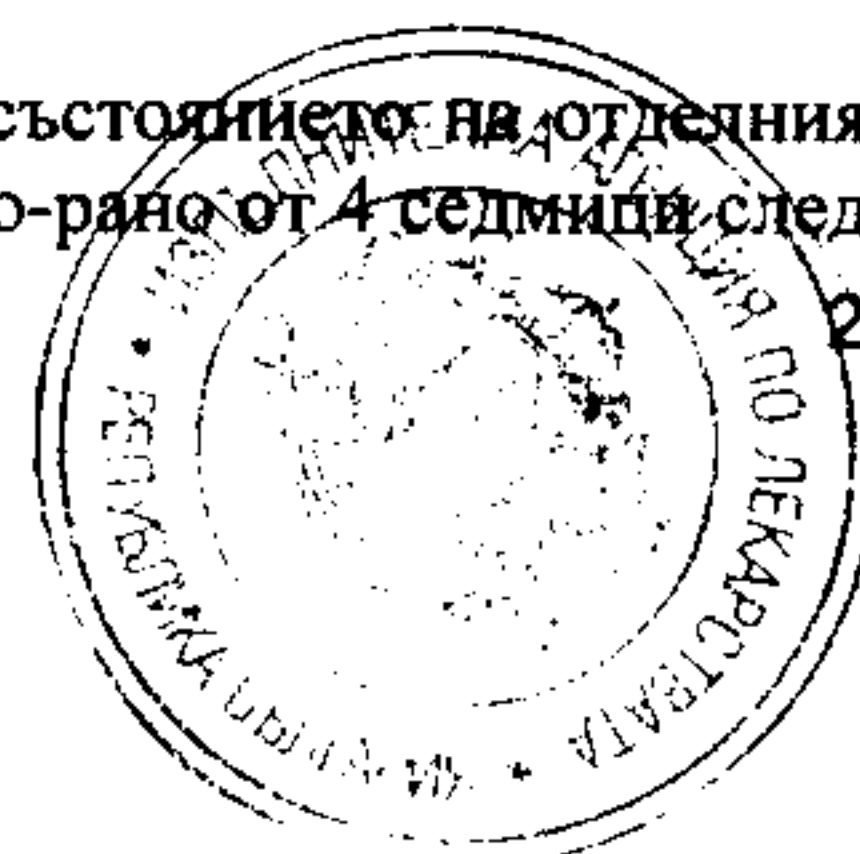
Еднократно приложение на КСАБОГАРД не трябва да надвишава:

- 15 mg желязо/kg телесно тегло
- 750 mg желязо (15 ml КСАБОГАРД)

Максималната препоръчителна кумулативна доза на КСАБОГАРД е 750 mg желязо (15 ml КСАБОГАРД) на седмица. Ако общата нужда от желязо е по-голяма, тогава прилагането на допълнителна доза трябва да бъде най-малко 7 дни след първата доза.

Стъпка 3: Оценки след попълване на железните депа

Повторно оценяване трябва да се извършва от лекаря въз основа на състоянието на отделния пациент. Нивото на хемоглобин (Hb) трябва да се оцени повторно не по-рано от 4 седмици след



последното прилагане на КСАБОГАРД, за да се осигури достатъчно време за еритропоеза и усвояване на желязото. В случай, че пациентът се нуждае от допълнително попълване на железните депа, нуждите от желязо трябва да се преизчислят (вижте стъпка 1)

Деца под 1 година

Ефикасността и безопасността на КСАБОГАРД не са изследвани при деца на възраст под 1 година. Поради това КСАБОГАРД не се препоръчва за употреба при деца в тази възрастова група.

Пациенти с хронично бъбречно заболяване, зависимо от хемодиализа

При възрастни и юноши на и над 14 години, не трябва да се надвишава единична максимална дневна доза от 200 mg желязо при пациенти с хронично бъбречно заболяване, зависимо от хемодиализа (вж. също точка 4.4).

При деца на възраст на възраст от 1 до 13 години с хронично бъбречно заболяване, изискващо хемодиализа, ефикасността и безопасността на КСАБОГАРД не са изследвани. Поради това КСАБОГАРД не се препоръчва за употреба при деца на възраст от 1 до 13 години с хронично бъбречно заболяване, изискващо хемодиализа.

Начин на приложение

КСАБОГАРД трябва да се прилага само интравенозно:

- чрез инжекция, или
- чрез инфузия, или
- по време на хемодиализна процедура, неразреден, директно във венозния кран на диализатора.

КСАБОГАРД не трябва да се прилага подкожно или интрамускулно.

Интравенозна инжекция

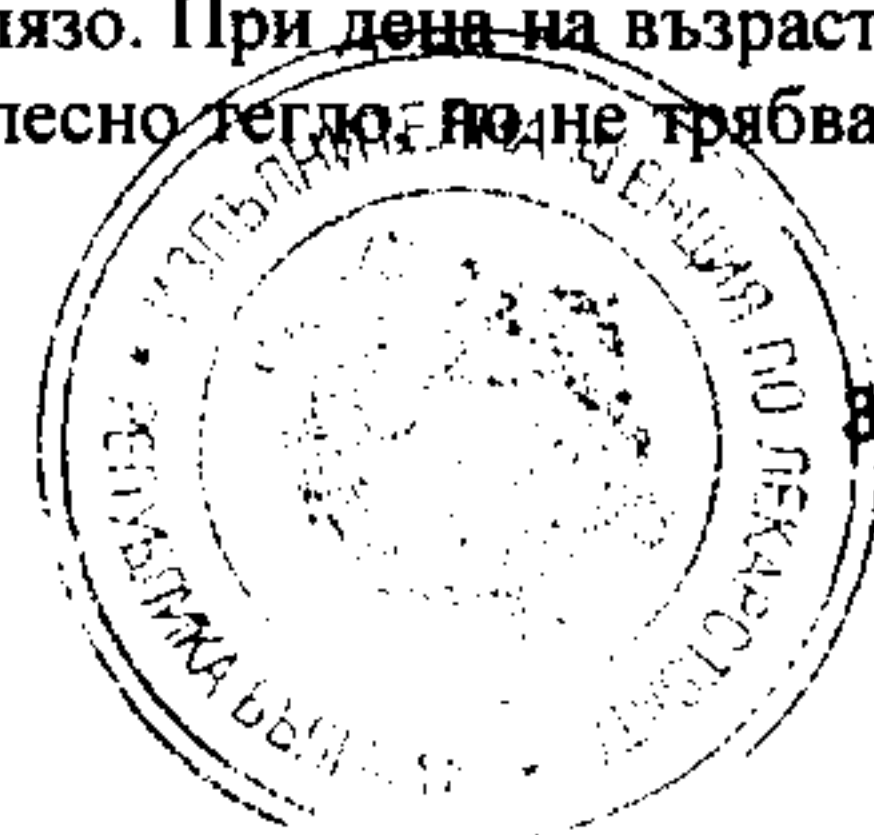
КСАБОГАРД може да се прилага чрез интравенозна инжекция, като се използва неразредена дисперсия. При възрастни и юноши на и над 14 години, максималната единична доза е 15 mg желязо/kg телесно тегло, като не трябва да се надвишава 1 000 mg желязо. При деца на възраст от 1 до 13 години, максималната единична доза е 15 mg желязо/kg телесно тегло, но не трябва да надвишава 750 mg желязо. Скоростите на приложение са показани в Таблица 2:

Таблица 2. Скорости на приложение за интравенозно инжектиране на КСАБОГАРД

Необходим обем КСАБОГАРД	Еквивалентна доза желязо	Скорост на приложение/ Минимално време за приложение
2 до 4 ml	100 до 200 mg	Няма минимално предписано време
>4 до 10 ml	>200 до 500 mg	100 mg желязо/min
>10 до 20 ml	>500 до 1 000 mg	15 минути

Интравенозна инфузия

КСАБОГАРД може да се прилага чрез интравенозна инфузия, като в този случай трябва да бъде разреден. При възрастни и юноши на и над 14 години, максималната единична доза е 20 mg желязо/kg телесно тегло, като не трябва да се надвишава 1 000 mg желязо. При деца на възраст от 1 до 13 години, максималната единична доза е 15 mg желязо/kg телесно тегло, но не трябва да надвишава 750 mg желязо.



За инфузия КСАБОГАРД трябва да се разрежда само със стерилен 0,9% m/V разтвор на натриев хлорид, както е показано в Таблица 3. Забележка: от съображения за стабилност КСАБОГАРД не трябва да се разрежда до концентрации под 2 mg желязо/ml (не се включва обемът на дисперсията на желязната карбоксималтоза). За допълнителни указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Таблица 3. План за разреждане на КСАБОГАРД за интравенозна инфузия

Необходим обем КСАБОГАРД	Еквивалентна доза желязо	Максимално количество стерилен 0,9% m/V разтвор на натриев хлорид	Минимално време за приложение
2 до 4 ml	100 до 200 mg	50 ml	Няма минимално предписано време
>4 до 10 ml	>200 до 500 mg	100 ml	6 минути
>10 до 20 ml	>500 до 1 000 mg	250 ml	15 минути

4.3 Противопоказания

Употребата на КСАБОГАРД е противопоказана в случай на:

- свръхчувствителност към активното вещество, към КСАБОГАРД или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- известна сериозна свръхчувствителност към други продукти на желязото за парентерално приложение.
- анемия, която не се дължи на желязен дефицит, напр. друга микроцитна анемия.
- данни за претоварване с желязо или нарушения на усвояването на желязо.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Прилаганите парентерално желязни препарати могат да причинят реакции на свръхчувствителност, включително сериозни и потенциално фатални анафилактични реакции. Реакции на свръхчувствителност са съобщавани след парентерално прилагани комплекси на желязото, които преди това не са предизвиквали събития. Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, които са прогресирали до синдром на Kounis (остър алергичен коронарен артериоспазм, който може да доведе до миокарден инфаркт, вж. точка 4.8).

Рискът е повишен при пациенти с известни алергии, в това число лекарствени алергии, включително пациенти с анамнеза за тежка астма, екзема или друга атопична алергия.

Има също повишен риск от реакции на свръхчувствителност към парентерални комплекси на желязото при пациенти с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит).

КСАБОГАРД трябва да се прилага само при непосредствено наличие на персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции, и при пълна възможност за осигуряване на реанимация. Всеки пациент трябва да се наблюдава за нежелани реакции най-малко 30 минути след всяко приложение на КСАБОГАРД. Ако се появят реакции на свръхчувствителност или признаци на непоносимост по време на прилагането, лечението трябва да се преустанови незабавно. Необходимо е наличието на условия за сърдечно-белодробна реанимация и средства за овладяване на остри анафилактични реакции, включително инжекционен разтвор на адреналин 1:1 000. Допълнително лечение с антихистамини и/или кортикостероиди трябва да се прилага по целесъобразност.



Хипофосфатемична остеомаляция

По време на постмаркетинговия период е съобщавана хипофосфатемия, водеща до остеомаляция и фрактури, изискващи клинична интервенция, включваща хирургична операция. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се консултират с лекар, ако получат влошаващо се неразположение с миялгия или костна болка.

Трябва да се проследява серумния фосфат при пациенти, при които е прилагана многократно висока доза или при продължително лечение, както и тези със съществуващи рискови фактори за хипофосфатемия. В случай на продължителна хипофосфатемия, лечението с желязна карбоксималтоза трябва да се оцени отново.

Чернодробно или бъбречно увреждане

При пациентите с нарушена чернодробна функция парентерално желязо трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Приложението на парентерално желязо трябва да се избягва при пациенти с нарушена чернодробна функция, когато претоварването с желязо е отключващ фактор, по-специално Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Препоръчва се внимателно проследяване на желязния статус, за да се избегне претоварване с желязо.

Няма данни за безопасност при пациенти с хронично бъбречно заболяване, зависими от хемодиализа, които получават единични дози от над 200 mg желязо.

Инфекция

Парентералното желязо трябва да се използва с повишено внимание в случай на остра или хронична инфекция, астма, екзема или атопични алергии. Препоръчва се лечението с КСАБОГАРД да се спира при пациенти с текуща бактериемия. Затова при пациенти с хронични инфекции трябва да се извършва оценка на съотношението полза/риск, като се взема предвид потискането на еритропоезата.

Екстравазация

Трябва да се подхожда с повишено внимание, за да се избегне паравенозно изтичане при приложението на КСАБОГАРД. Паравенозното изтичане на КСАБОГАРД на мястото на приложение може да доведе до дразнене на кожата и потенциално продължително оцветяване в кафяво на мястото на приложение. В случай на паравенозно изтичане, приложението на КСАБОГАРД трябва да се спре незабавно.

Помощни вещества

Един ml неразреден КСАБОГАРД съдържа до 5,9 mg (0,26 mmol) натрий.

Флакон с 2 ml дисперсия: Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Флакон с 10 ml дисперсия: Този лекарствен продукт съдържа 59 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 2,95% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Флакон с 20 ml дисперсия: Този лекарствен продукт съдържа 118 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 5,9% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Абсорбцията на пероралното желязо е понижена, когато се прилага едновременно с парентерални желязни препарати. Следователно, ако е необходимо, терапията с перорално



желязо не трябва да се започва в продължение на най-малко 5 дни след последното приложение на КСАБОГАРД.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налице са ограничени данни от употребата на КСАБОГАРД при бременни жени (вж. точка 5.1). Поради това е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск преди употреба по време на бременност, като КСАБОГАРД не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е категорично необходимо.

Желязодефицитна анемия през първия триместър от бременността може в много случаи да се лекува с перорално желязо. Лечението с КСАБОГАРД трябва да се ограничи до втория и третия семестър, ако се прецени, че ползата превишава потенциалния риск за майката и фетуса.

Може да се появи фетална брадикардия след прилагане на парентерално желязо. Тя обикновено е преходна и е вследствие на реакция на свръхчувствителност при майката. Нероденото дете трябва да се наблюдава внимателно по време на интравенозно приложение на парентерално желязо при бременни жени.

Проучванията при животни показват, че желязото, освободено от КСАБОГАРД, може да преминава плацентарната бариера и че употребата му по време на бременност може да повлияе развитието на скелета (вж. точка 5.3).

Кърмене

Клиничните проучвания показват, че преминаването на желязото от КСАБОГАРД в човешката кърма е пренебрежимо ($\leq 1\%$).

Въз основа на ограничените данни при кърмещи жени, е малко вероятно КСАБОГАРД да представлява риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на КСАБОГАРД върху фертилитета при хора. При проучвания с животни фертилитетът не е бил повлиян след лечение с КСАБОГАРД (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

КСАБОГАРД е малко вероятно да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В Таблица 4 са представени нежеланите лекарствени реакции (НЛР), съобщавани по време на клинични проучвания, при които > 9 000 пациенти (включително > 100 деца и юноши на възраст от 1 до 17 години) са получили КСАБОГАРД, както и тези нежелани реакции, съобщавани по време на опита след пускане на пазара (за повече информация, вижте забележките под линията на таблицата).

Най-често съобщаваната НЛР е гадене (появява се при 3,2% от пациентите), следвана от реакции на мястото на инжектиране/инфузия, хипофосфатемия, главоболие, зачервяване, замаяност и повишено кръвно налягане. Реакцията на мястото на инжектиране/инфузия включва няколко НЛР, които по отделно са нечести или редки. Най-сериозната НЛР е анафилактична реакция (редки), като са съобщавани случаи с фатален край. Вж. точка 4.4 за повече информация.

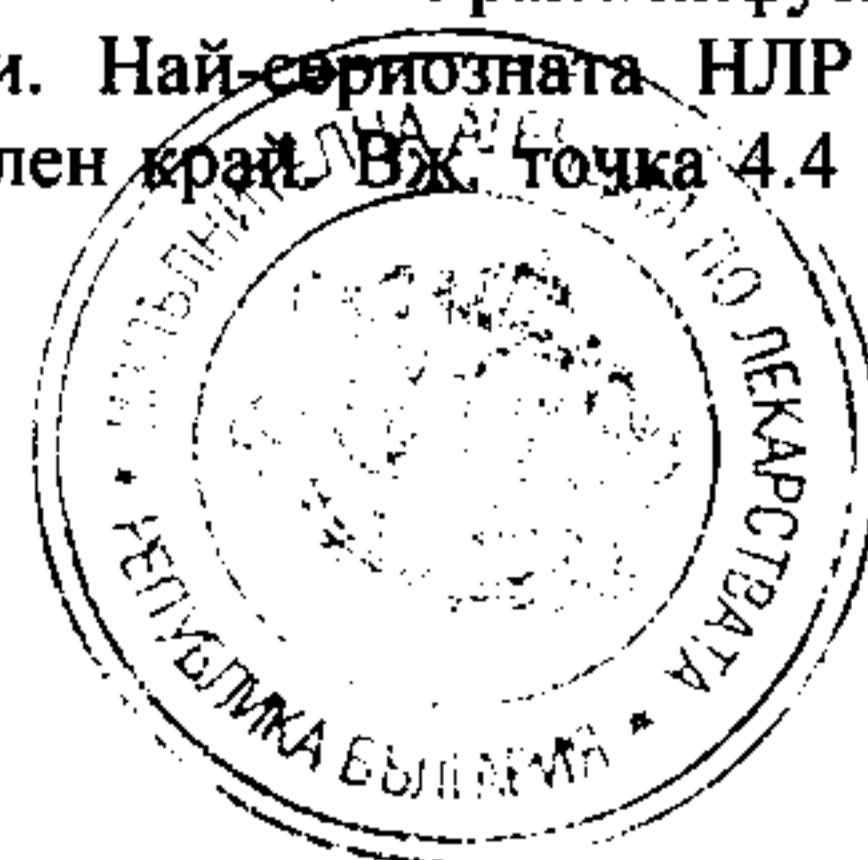


Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо- органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1 000)	С неизвестна честота ⁽¹⁾
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Анафилактични реакции	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипофосфа- темия			
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Парестезия, дисгеузия		Загуба на съзнание ⁽¹⁾
Психични нарушения			Тревожност ⁽²⁾	
Сърдечни нарушения		Тахикардия		Синдром на Kounis ⁽¹⁾
Съдови нарушения	Зачервяване, хипертония	Хипотония	Флебит, синкоп ⁽²⁾ , пресинкоп ⁽²⁾	
Респираторни, гърдни и медиастинални и нарушения		Диспнея	Бронхоспазъм ⁽²⁾	
Стомашно- чревни нарушения	Гадене	Повръщане, диспепсия, коремна болка, запек, диария	Отделяне на газове	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Прурит, уртикария, еритема, обрив ⁽³⁾	Ангиедем ⁽²⁾ , бледност ⁽²⁾ , обезцветяване на кожата на отдалечено място ⁽²⁾	Оток на лицето ⁽¹⁾
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан		Миалгия, болки в гърба, артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми		Хипофосфат- емична остеомалация (1)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране/ инфузия ⁽⁴⁾	Пирексия, умора, болки в гърдния кош, периферен оток, втрисане, физическо неразположение	Грипоподобно заболяване (може да се появи след няколко часа до няколко дни) ⁽²⁾	
Изследвания		Повишаване на аланин аминотрансферазата, повишаване на аспартат аминотрансферазата, повишаване на гамаглутамилтрансфе- разата, повишение на		



		лактат дехидрогеназата, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта		
--	--	--	--	--

1 НЛР, съобщавани само в постмаркетингови условия; оценени са като редки.

2 НЛР, съобщавани в постмаркетингови условия, които са били наблюдавани и по време на клиничните проучвания.

3 Включва следните предпочитани термини: обрив (отделните НЛР са определени като нечести) и еритематозен обрив – генерализиран, - макулозен, -макулопапулозен, -сърбящ (всички отделни НЛР са определени като редки).

4 Включва, но не е ограничено до, следните предпочитани термини: -болка, -хематом, -обезцветяване, -екстравазация, -дразнене, -реакция на мястото на инжектиране/инфузия (всички отделни НЛР са определени като нечести) и –парестезия (отделните НЛР са определени като редки).

Забележка: НЛР = Нежелана лекарствена реакция

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години е сравним с този при възрастни. 110 педиатрични пациенти са получили КСАБОГАРД в 7 клинични проучвания. Не са съобщени сериозни НЛР. Съобщените несериозни НЛР са хипофосфатемия (n = 5), уртикария (n = 5), реакции на мястото на инжектиране/инфузия (n = 4), коремна болка (n = 2), зачервяване на лицето (n = 2), главоболие (n = 2), пирексия (n = 2), повишени чернодробни ензими (n = 2) и обрив (n = 2). Запек, гастрит, хипертония, пруритус и жажда са съобщавани само веднъж.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg

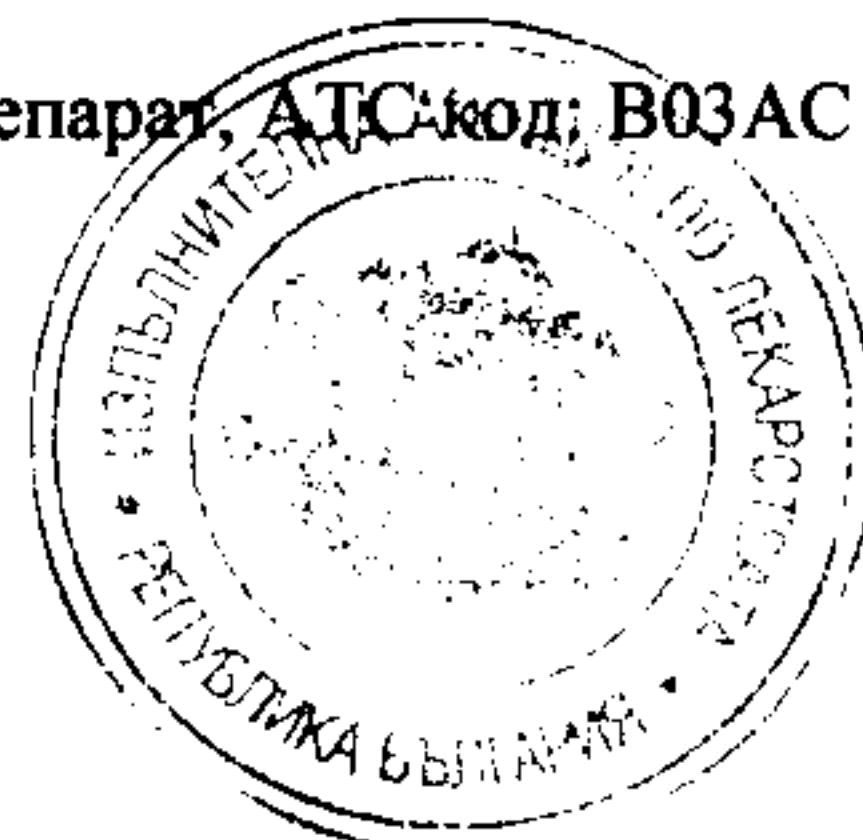
4.9 Предозиране

Приложението на КСАБОГАРД в количества, превишаващи количеството, необходимо за коригиране на железен дефицит към момента на приложението, може да доведе до натрупване на желязо в депата, което евентуално да доведе до хемосидероза. Проследяването на железните параметри като серумен феритин и трансферинова сатурация (TSAT) може да подпомогне разпознаването на натрупване на желязо. Ако е възникнало натрупване на желязо, трябва да се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика, например да се обмисли използването на хелатор на желязото.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо тривалентно, парентерален препарат, АТС код: B03AC



КСАБОГАРД дисперсия за инжекция/инфузия е колоиден разтвор на желязния комплекс желязна карбоксималтоза.

Комплексът е предназначен да осигури, по контролиран начин, усвоимо желязо за протеините, транспортиращи и съхраняващи желязото в организма (съответно трансферин и феритин).

Усвояването на ^{59}Fe от радиобелязана желязна карбоксималтоза в червените кръвни клетки варира от 91% до 99% при пациенти с дефицит на желязо (ДЖ) и от 61% до 84% при пациенти с бъбречна анемия 24 дни след прилагане на дозата.

Лечението с желязна карбоксималтоза води до повишаване на броя на ретикулоцитите, повишени нива на серумния феритин и нивата на TSAT в нормални граници.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на желязната карбоксималтоза е проучвана в различни терапевтични области, изискващи интравенозно желязо за коригиране на желязен дефицит. Основните проучвания са описани по-подробно по-долу.

Кардиология

Хронична сърдечна недостатъчност

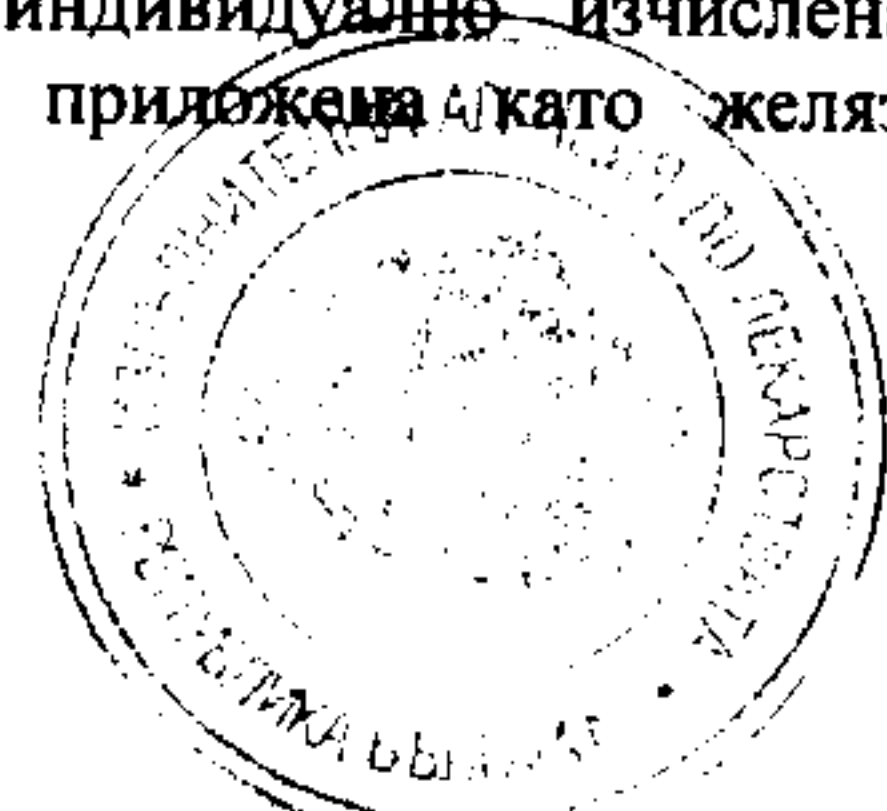
Проучването CONFIRM-HF е двойно-сляпо, рандомизирано проучване с две рамена, сравняващо желязна карбоксималтоза ($n=150$) спрямо плацебо ($n=151$) при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и ДЖ за период на лечение от 52 седмици. На Ден 1 и Седмица 6 (фаза на корекция) пациентите са получавали желязна карбоксималтоза по опростена схема на дозиране, използваща изходните стойности на Hb и телесното тегло към момента на скрининг (вж. точка 4.2), плацебо или не им е прилагана доза. На Седмици 12, 24 и 36 (поддържаща фаза) пациентите са получавали желязна карбоксималтоза (500 mg желязо) или плацебо, ако серумният феритин е бил $<100 \text{ ng/ml}$ или 100 до 300 ng/ml с TSAT $<20\%$. Лечебната полза на желязна карбоксималтоза в сравнение с плацебо е била демонстрирана с първична крайна точка за ефикасност, промяна при 6-минутен тест с ходене (6MWT) спрямо изходното ниво до Седмица 24 (33 ± 11 метра, $p=0,002$). Този ефект е бил поддържан по време на проучването до Седмица 52 (36 ± 11 метра, $p<0,001$).

Проучването EFFECT-HF е отворено (със заслепена крайна точка за оценка), рандомизирано с две рамена, сравняващо желязна карбоксималтоза ($n=86$) спрямо стандартни грижи ($n=86$) при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и ДЖ за период на лечение от 24 седмици. На Ден 1 и Седмица 6 (фаза на корекция) пациентите са получавали желязна карбоксималтоза по опростена схема на дозиране, използваща изходните стойности на Hb и телесното тегло към момента на скрининг (вж. точка 4.2) или стандартна грижа. На Седмица 12 (поддържаща фаза) пациентите са получавали желязна карбоксималтоза (500 mg желязо) или стандартна грижа, ако серумният феритин е бил $<100 \text{ ng/ml}$ или 100 до 300 ng/ml с TSAT $<20\%$. Лечебната полза на желязна карбоксималтоза в сравнение със стандартна грижа е била демонстрирана с първична крайна точка за ефикасност, промяна в коригирания спрямо телесното тегло пик на VO_2 спрямо изходното ниво до Седмица 24 (LS средна $1,04 \pm 0,44$, $p=0,02$).

Нефрология

Хронично бъбречно заболяване, зависимо от хемодиализа

Проучването VIT-IV-CL-015 е отворено, рандомизирано, паралелно групово проучване, сравняващо желязна карбоксималтоза ($n=97$) спрямо захарозен комплекс на желязото ($n=86$) при пациенти с желязодефицитна анемия на хемодиализа. Пациентите са получавали желязна карбоксималтоза или захарозен комплекс на желязото 2-3 пъти седмично като единична доза от 200 mg желязо, директно в диализатора до достигане на индивидуално изчислената кумулативна доза желязо (средна кумулативна доза желязо, приложена като желязна



карбоксималтоза: 1 700 mg). Първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти, достигнали повишаване на Hb с $\geq 1,0$ g/dl 4 седмици след започване на лечението. На 4-та седмица след началото на лечението, 44,1% са отговорили на лечението със желязна карбоксималтоза (напр. повишаване на Hb с $\geq 1,0$ g/dl) в сравнение с 35,3% при лечение със захарозен комплекс на желязото ($p=0,2254$).

Хронично бъбречно заболяване без зависимост от диализа

Проучването 1VIT04004 е отворено, рандомизирано, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на желязна карбоксималтоза ($n=147$) спрямо перорално желязо ($n=103$). Пациентите в групата, получаваха желязна карбоксималтоза, са получавали 1 000 mg желязо на изходно ниво и 500 mg желязо на дни 14 и 28, ако TSAT е бил $<30\%$ и серумния феритин е бил <500 ng/ml при съответната визита. Пациентите в групата, получаваха перорално желязо, са получавали 65 mg желязо три пъти дневно под формата на железен сулфат от началото на проучването до ден 56. Пациентите са проследявани до ден 56. Първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти, достигнали повишаване на Hb с $\geq 1,0$ g/dl по всяко време между началото и края на проучването или времето за интервенция. Това е постигнато при 60,54% от пациентите, получаваха желязна карбоксималтоза, в сравнение с 34,7% от пациентите в групата, приемали перорално желязо ($p<0,001$). Средната промяна в хемоглобина до ден 56/край на проучването е била 1,0 g/dl в групата, приемала желязна карбоксималтоза, и 0,7 g/dl в групата, приемала перорално желязо ($p=0,034$, 95% ДИ: 0,0, 0,7).

Гастроентерология

Възпалително заболяване на червата

Проучването VIT-IV-CL-008 е рандомизирано, отворено проучване, което сравнява ефикасността на желязна карбоксималтоза спрямо перорален железен сулфат за лечение на желязно дефицитна анемия при пациенти с възпалително заболяване на червата (ВЗЧ). Пациентите са получавали желязна карбоксималтоза ($n=111$) като единични дози до 1 000 mg желязо веднъж седмично до достигане индивидуално изчислена доза желязо (по формулата на Ganzoni) (средна кумулативна доза желязо: 1 490 mg) или са получавали 100 mg желязо два пъти дневно като железен сулфат ($n=49$) в продължение на 12 седмици. Пациентите, получаваха желязна карбоксималтоза, показват средно повишаване на Hb от началото на проучването до седмица 12 с 3,83 g/dl, което е сравнимо с 12-седмичното лечение с двукратна дневна доза с железен сулфат (3,75 g/dl, $p=0,8016$).

Проучването FER-IBD-07-COR е рандомизирано, отворено проучване, сравняващо ефикасността на желязна карбоксималтоза спрямо захарозен комплекс на желязото при пациенти с ремитентна или лека форма на възпалително заболяване на червата. При пациенти, получаваха желязна карбоксималтоза, дозите са определени съгласно опростена дозираща решетка чрез използване на изходното ниво на Hb и телесното тегло (вж. точка 4.2) в единични дози до 1 000 mg желязо, докато при пациентите, получаваха захарозен комплекс на желязото, дозите са изчислени индивидуално чрез използване на формулата на Ganzoni, в дози от 200 mg желязо до достигане на кумулативната доза желязо. Пациентите са проследявани в продължение на 12 седмици. 65,8% от пациентите, получаваха желязна карбоксималтоза ($n=240$; средна кумулативна доза: 1 414 mg) спрямо 53,6% пациенти, получаваха захарозен комплекс на желязото ($n=235$; средна кумулативна доза 1 207 mg; $p=0,004$) са отговорили на лечението на седмица 12 (определено като увеличение на Hb ≥ 2 g/dl). 83,8% от пациентите, лекувани с желязна карбоксималтоза, спрямо 75,9% от пациентите, лекувани със захарозен комплекс на желязото, са постигнали повишаване на Hb ≥ 2 g/dl или Hb в нормалните граници на седмица 12 ($p=0,019$).



Женско здраве

След раждане

Проучването VIT-IV-CL-009 е рандомизирано, отворено проучване за не по-малка ефикасност, сравняващо ефикасността на желязна карбоксималтоза (n=227) с тази на железен сулфат (n=117) при жени, страдащи от следродилна анемия.

Пациентките са получавали желязна карбоксималтоза в еднократни дози от 1 000 mg желязо до достигане на индивидуално изчислената кумулативна доза (по формулата на Ganzoni), или 100 mg желязо като перорален железен сулфат два пъти дневно в продължение на 12 седмици. Пациентките са проследявани в продължение на 12 седмици. Средната промяна в Hb от началото на проучването до седмица 12 е 3,37 g/dl в групата, получавала желязна карбоксималтоза (n=179; средна кумулативна доза желязо: 1 347 mg) спрямо 3,29 g/dl в групата, получавала железен сулфат (n=89), което показва, че лечението са с еднаква ефикасност.

Бременност

Интравенозни медикаменти, съдържащи желязо, не трябва да се използват по време на бременност, освен ако няма категорична необходимост за това. Лечението с желязна карбоксималтоза трябва да бъде ограничено до втория и третия триместър, ако бъде преценено, че ползата надвишава потенциалния риск за майката и фетуса, вж. точка 4.6.

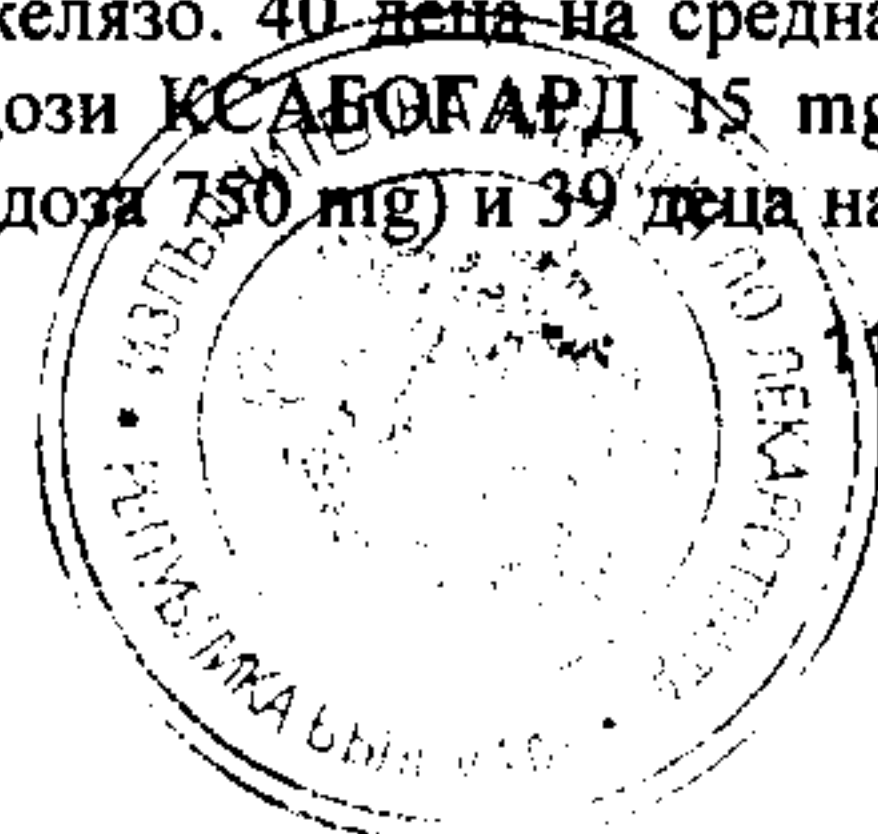
Налице са ограничени данни за безопасността при бременни жени от проучването FER-ASAP-2009-01, рандомизирано, отворено проучване, сравняващо желязна карбоксималтоза (n=121) спрямо перорален железен сулфат (n=115) при бременни жени във втория и третия триместър с ДЖ анемия за период на лечение от 12 седмици. Пациентките са получавали желязна карбоксималтоза в кумулативни дози от 1 000 mg или 1 500 mg желязо (средна кумулативна доза: 1 029 mg желязо) на базата на Hb и телесното тегло при скрининга или 100 mg перорално желязо два пъти дневно в продължение на 12 седмици. Честотата на свързани с лечението нежелани събития е била подобна при жените, лекувани с желязна карбоксималтоза, и тези, лекувани с перорален прием на желязо (11,4% в групата на желязна карбоксималтоза; 15,3% в групата с перорален прием на желязо). Най-често съобщаваните нежелани събития, свързани с лечението, са били гадене, болка в горната част на корема и главоболие. Резултатите по Apgar за новородените, както и параметрите на желязо при новородените, са били подобни между двете лечебни групи.

Педиатрична популация

Юноши на възраст 14 години или повече са включени в 4 проучвания, проведени при възрастни. Освен това са проведени педиатрични проучвания при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години с желязодефицитна анемия. Най-честите етиологии за желязодефицитна анемия са стомашно-чревни заболявания (напр. възпалително заболяване на червата, гастрит от *Helicobacter pylori*, цъолиакия) и тежко маточно кървене.

В проспективно фармакокинетично/фармакодинамично проучване фаза 2 (1VIT13036), 35 деца на средна възраст 9,8 години (диапазон: 1,5-17,5 години) са лекувани в 2 последователни кохорти с единични дози от КСАБОГАРД 7,5 mg желязо/kg телесно тегло (n = 16) или КСАБОГАРД 15 mg желязо/kg телесно тегло (n = 19), при максимална доза от 750 mg желязо. Hb, феритин и TSAT се повишават, в зависимост от дозата. На ден 35 след инжектирането, средното (SD) увеличение на Hb е 1,9 (1,38) g/dl с КСАБОГАРД 7,5 mg желязо/kg и 2,8 (1,15) g/dl с КСАБОГАРД 15 mg желязо/kg. Вижте още точка 4.8.

В проспективно, отворено, паралелно групово проучване фаза 3 (1VIT17044), ефикасността и безопасността на КСАБОГАРД са сравнени с перорална терапия с желязо. 40 деца на средна възраст 14,5 години (диапазон: 1 до 17 години) са лекувани с 2 дози КСАБОГАРД 15 mg желязо/kg телесно тегло на 7-дневен интервал (максимална единична доза 750 mg) и 39 деца на



средна възраст 14,0 години (диапазон: 1 до 17 години) с перорален железен сулфат в продължение на 28 дни. Подобно увеличение на Hb е наблюдавано след лечение, както с КСАБОГАРД, така и с перорален железен сулфат. Увеличението на Hb от изходното ниво до ден 35 (LS Mean [95% CI]) е 2,22 [1,69, 2,75] g/dl след КСАБОГАРД и 1,92 [1,43, 2,41] g/dl след перорален железен сулфат. Общо 87,5% от пациентите в групата на интравенозно желязо постигат увеличение на Hb с >1 g/dl в EOS. Увеличението на феритина и TSAT, използвани като мярка за попълване на запасите от желязо, е по-високо след терапия с КСАБОГАРД в сравнение с пероралната терапия с железен сулфат, с увеличение на феритина от изходното ниво до ден 35 (LS Mean [95% CI]) от 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml след КСАБОГАРД и 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml след перорален железен сулфат. Увеличението на TSAT е съответно 24,3 [19,19, 29,41] % и 8,7 [3,70, 13,63] %. Вижте също точка 4.8.

Проследяване на феритин след заместваща терапия

Има ограничени данни от проучването VIT-IV-CL-008, които показват, че нивата на феритин намаляват бързо 2-4 седмици след заместване и по-бавно в последствие. Средните нива на феритин не спадат до нивата за обсъждане на повторно лечение по време на 12-седмичното проследяване на проучването. Следователно, наличните данни не показват ясно оптимално време за повторно тестване на феритин, въпреки че оценяването на феритиновите нива по-рано от 4 седмици след заместваща терапия, изглежда преждевременно. Поради това е препоръчително по-нататъшното повторно оценяване на феритина да се извършва от лекаря въз основа на състоянието на конкретния пациент.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

С позитронно-емисионна томография е доказано, че ^{59}Fe и ^{55}Fe от желязна карбоксималтоза се елиминират бързо от кръвта, преминават в костния мозък и се отлагат в черния дроб и слезката. След приложение на единична доза желязна карбоксималтоза от 100 до 1 000 mg желязо при пациенти с ЖД, се постигат максимално общи серумни нива на желязото от 37 $\mu\text{g/ml}$ до 333 $\mu\text{g/ml}$ след 15 минути до 1,21 часа, съответно. Обемът на централния компартимент съответства добре на обема на плазмата (приблизително 3 литра).

Елиминиране

Инжектираното или инфузирано желязо се очиства бързо от плазмата като терминалния полуживот варира от 7 до 12 часа, средното резидентно време (MRT) е от 11 до 18 часа. Елиминирането на желязото през бъбреците е пренебрежимо.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на КСАБОГАРД при доза 15 mg желязо/kg са подобни на тези при възрастни пациенти с железен дефицит. Серумното желязо се увеличава пропорционално на дозата след единична доза от 7,5 mg желязо/kg или 15 mg желязо/kg. След единична доза КСАБОГАРД от 15 mg желязо/kg телесно тегло (максимум 750 mg), средните максимални стойности на общото серумно желязо от 310 $\mu\text{g/ml}$ са измерени след 1,12 часа. Терминалният полуживот е 9,8 часа, а обемът на разпределение, изчислен чрез популационния фармакокинетичен анализ, е 0,42 до 3,14 l. Въз основа на симулации, базирани на модели, педиатричните пациенти са склонни да имат по-ниска системна експозиция (по-ниска $\text{AUC}_{0,72\text{h}}$) в сравнение с възрастните (медиана за възрастова група: 3,340 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (1 до 2 години), 4,110 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (3 до 12 години), 4,740 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (13 до 17 години), 8,864 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (възрастни)).

5.3 Предклинични данни за безопасност



Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Предклиничните проучвания при животни показват, че желязото, освободено от желязна карбоксималтоза, преминава планцетарната бариера и се екскретира в кърмата в ограничени, контролирани количества.

При проучванията за репродуктивна токсичност, използващи зайци без дефицит на желязо, желязната карбоксималтоза се свързва с леки патологични промени в скелета на фетуса. При проучвания на ефектите върху фертилитета при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета както при мъжките, така и при женските животни. Не са провеждани никакви дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на желязната карбоксималтоза. Не се наблюдават никакви данни за алергичен или имунотоксичен потенциал. Контролиран *in-vivo* тест показва, че няма кръстосана реактивност на желязната карбоксималтоза с антидекстранови антитела. След интравенозно приложение не се наблюдава никакво локално дразнене или непоносимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (E 524) (за корекция на pH)

Хлороводородна киселина, концентрирана (E 507) (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

Не е известна съвместимостта с опаковки, различни от изработените от полипропилен, полиетилен и стъкло.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон:

2 години

Срок на годност след първото отваряне на флакона:

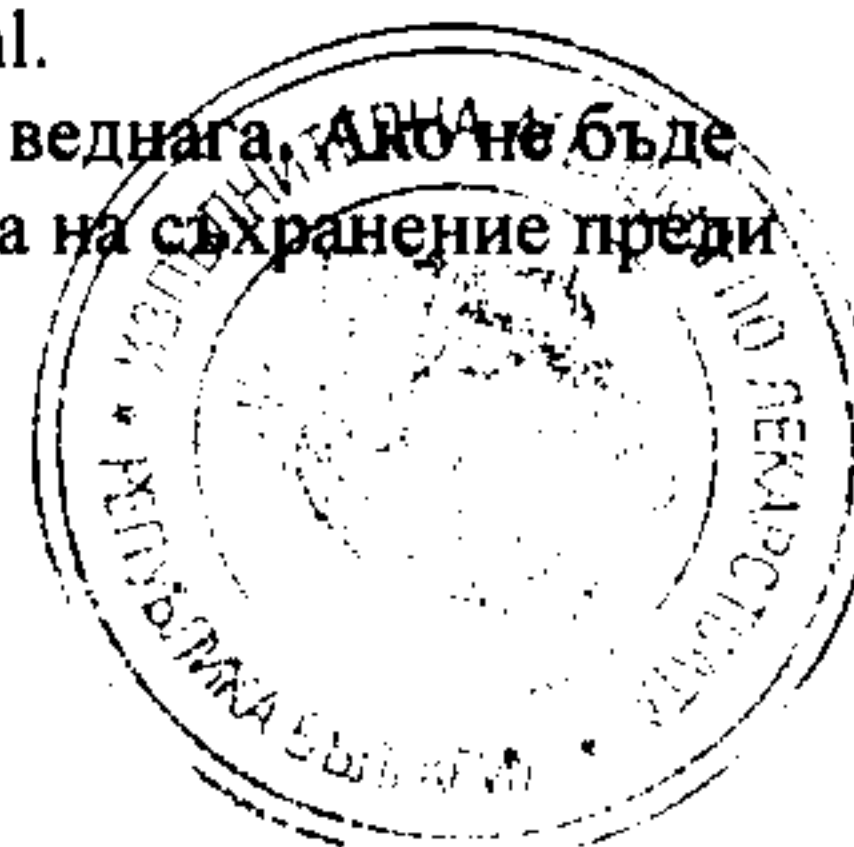
Химичната и физичната стабилност след отваряне е демонстрирана за 7 дни при стайна температура (20 - 25°C).

От микробиологична гледна точка, препаратите за парентерално приложение трябва да се използват незабавно. Ако не се използват веднага, времето и условията на съхранение след отваряне, са отговорност на потребителя. Приложението на продукта трябва да става в контролирана и валидирана асептична среда.

Срок на годност след разреждане в полиетиленови бутилки (след разреждане със стерилен 0,9% m/V разтвор на натриев хлорид):

Химичната и физичната стабилност след отваряне е демонстрирана за 24 часа при стайна температура (20 - 25°C) за концентрации: 2 mg/ml, 4 mg/ml и 5 mg/ml.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето на съхранение след отваряне и условията на съхранение преди



употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се съхранява по-дълго от 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането не е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

Срок на годност в полипропиленова спринцовка (неразреден):

Химична и физична стабилност след отваряне е демонстрирана за 24 часа при стайна температура (20 - 25°C).

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не бъде използван веднага, времето на съхранение след отваряне и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се съхранява по-дълго от 24 часа при температура от 2 до 8°C, освен ако разреждането не е направено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C. Да не се замразява. За условията на съхранение след разреждане или първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

КСАБОГАРД се доставя във флакон (стъкло тип I) със запушалка (сива гума от хлоробутил) и алуминиева капачка:

- 2 ml дисперсия, съдържащ 100 mg желязо. Налични са опаковки от 1, 2 и 5 флакона.
- 10 ml дисперсия, съдържащ 500 mg желязо. Налични са опаковки от 1, 2 и 5 флакона.
- 20 ml дисперсия, съдържащ 1 000 mg желязо. Налична е опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба проверявайте зрительно флаконите за утайка или повреда. Използвайте само тези, съдържащи хомогенна дисперсия без утайка.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

КСАБОГАРД трябва да се смесва само със стерилен 0,9% m/V разтвор на натриев хлорид. Не трябва да се използват никакви други интравенозни разтвори за разреждане и терапевтични средства, тъй като съществува вероятност за преципитация и/или взаимодействие. За указания за разреждане, вижте 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana,
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Рег. № 20230003

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 06.01.2023

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2024

