

PRODUKTRESUMÉ

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		Patientens kroppsvikt		
g/l	mmol/l	Under 35 kg	35 kg till <70 kg	70 kg och övre
<100	<6.2	30 mg/kg kroppsvikt	1 500 mg	2 000 mg
100 till <140	6,2 till <8,7	15 mg/kg kroppsvikt	1 000 mg	1 500 mg
≥140	≥8,7	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 enligt Tabell 1 ovan. (Se avsnitt 5.1.)

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.

Administreringsätt

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 9 mg/ml (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 9 mg/ml (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 adrenalinlösning. 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).

Pediatrisk population

Användning av Xabogard har inte studerats hos barn.

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, hypofosfatem, huvudvärk, blodvallning, yrsel och hypertoni. Reaktioner 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⁾
Psykiska störningar			Ångest ⁽²⁾	
Hjärtat		Takykardi		Kounis syndrom ⁽¹⁾
Blodkärl	Blodvallning, hypertoni	Hypotoni	Flebit, synkope ⁽²⁾ , presynkope ⁽²⁾	
Andningsvägar, bröstkorg 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 administreringsstället) ⁽²⁾	Ansiktsödem ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, ryggsmärta, artralgi, smärta i lemmar, muskelspasmer		Hypofosfatemisk osteomalaki ⁽¹⁾
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektions-/infusionsstället ⁽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 gammaglutamyl-transferas, 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 (individuell biverkning angiven som sällsynt).

Pediatrisk 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), blodvallning (n = 2), huvudvärk (n = 2), pyrexia (n = 2), förhöjda leverenzymmer (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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 korrigera 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 <0,001). Fördelen med behandling med järnkarboximaltos mot placebo demonstrerades med det primära effektivitetsmåttet, 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– 300 ng/ml och TSAT < 20 %. Fördelen med behandling med järnkarboximaltos mot gängse vård demonstrerades med det primära effektivitetsmåttet, 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 $\geq 1,0$ g/dl 4 veckor efter baseline. 4 veckor efter baseline svarade 44,1 % på behandlingen med järnkarboximaltos (dvs. en Hb-ökning om $\geq 1,0$ g/dl) 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 $\geq 1,0$ g/dl 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 1,0 g/dl i järnkarboximaltos gruppen och 0,7 g/dl 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 3,83 g/dl, vilket inte var sämre än 12 veckors behandling med ferrosulfat två gånger dagligen (3,75 g/dl, $p=0,8016$).

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 ≥ 2 g/dl). 83,8 % av järnkarboximaltos-behandlade försökspersoner vs. 75,9 % av järnsackaros-behandlade försökspersoner uppnådde en Hb-ökning om ≥ 2 g/dl 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 3,37 g/dl i järnkarboximaltos-gruppen (n=179; kumulativ medeldos: 1 347 mg) vs. 3,29 g/dl 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 (interval: 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 plasmavolymen (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 placentabarriären 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 belägg 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

Oöppnad 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 9 mg/ml (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 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 9 mg/ml (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

61620

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-01-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-18