

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jernkarboksymaltose Viatris 50 mg jern/ml injeksjons-/infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml dispersjon inneholder jern(III)karboksymaltose tilsvarende 50 mg jern.

Hvert hetteglass på 2 ml inneholder jern(III)karboksymaltose tilsvarende 100 mg jern.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder jern(III)karboksymaltose tilsvarende 500 mg jern.
Hvert hetteglass på 20 ml inneholder jern(III)karboksymaltose tilsvarende 1000 mg jern.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

1 ml dispersjon inneholder opptil 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, se pkt. 4.4.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, dispersjon.

Mørk brun, ugjennomsiktig, vandig oppløsning.
pH mellom 5 og 7
Osmolalitet mellom 280 mOsmol/kg og 385 mOsmol/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Jernkarboksymaltose Viatris er indisert ved behandling av jernmangel når (se pkt. 5.1):

- orale jernpreparater er uten virkning.
- orale jernpreparater ikke kan brukes.
- det er et klinisk behov for hurtig tilførsel av jern.

Diagnosen jernmangel må baseres på laboratorieprøver.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under og etter hver administrasjon av Jernkarboksymaltose Viatris.

Jernkarboksymaltose Viatris skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Pasienten bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver administrering (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringen av Jernkarboksymaltose Viatris følger en trinnvis tilnærming:
[1] bestemmelse av det individuelle jernbehovet,

[2] beregning og administrasjon av jern dosen(e) og
[3] vurdering etter tilførsel av jern.

Disse trinnene er beskrevet nedenfor:

Trinn 1: Bestemmelse av jernbehovet

Det individuelle jernbehovet som må tilføres ved hjelp av Jernkarboksymaltose Viatris, bestemmes i henhold til pasientens kroppsvekt og hemoglobinnivå (Hb). Se Tabell 1 for bestemmelse av det totale jernbehovet. 2 doser kan bli nødvendig for å etterfylle det totale jernbehovet, se trinn 2 for maksimale individuelle jern doser.

Jernmangel må bekreftes av laboratorieprøver, som beskrevet i 4.1.

Tabell 1: Bestemmelse av det totale jernbehovet.

Hb		Pasientens kroppsvekt		
g/dl	mmol/l	under 35 kg	35 kg til < 70 kg	70 kg og over
< 10	< 6,2	30 mg/kg kroppsvekt	1500 mg	2000 mg
10 til < 14	6,2 til < 8,7	15 mg/kg kroppsvekt	1000 mg	1500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg kroppsvekt	500 mg	500 mg

Trinn 2: Beregning og administrasjon av maksimal(e) individuell(e) jern dose(r)

Etter at det totale jernbehovet er brukt for å bestemme egnede doser av Jernkarboksymaltose Viatris, må følgende tas med i betraktningen når produktet administreres:

Voksne og ungdom fra 14 år

En enkelt Jernkarboksymaltose Viatris-administrasjon skal ikke overskride:

- 15 mg jern/kg kroppsvekt (ved administrasjon gjennom intravenøs injeksjon) eller 20 mg jern/kg kroppsvekt (ved administrasjon gjennom intravenøs infusjon)
- 1000 mg jern (20 ml Jernkarboksymaltose Viatris)

Den maksimale anbefalte kumulative dosen Jernkarboksymaltose Viatris er 1000 mg jern (20 ml Jernkarboksymaltose Viatris) per uke. Hvis det totale jernbehovet er høyere, bør administrasjon av en tilleggsdose skje minst 7 dager fra den første dosen.

Barn og ungdom fra 1 til 13 år

En enkelt Jernkarboksymaltose Viatris-administrasjon skal ikke overskride:

- 15 mg jern/kg kroppsvekt
- 750 mg jern (15 ml Jernkarboksymaltose Viatris)

Den maksimale anbefalte kumulative dosen Jernkarboksymaltose Viatris er 750 mg jern (15 ml Jernkarboksymaltose Viatris) per uke. Hvis det totale jernbehovet er høyere, bør administrasjon av en tilleggsdose skje minst 7 dager fra den første dosen.

Trinn 3: Vurderinger etter tilførsel av jern

En ny vurdering skal utføres av legen basert på den individuelle pasientens tilstand. Hb-nivået skal vurderes på nytt minst 4 uker etter den endelige administrasjonen av behandlingen for å la tilstrekkelig tid gå for erytropoese- og jernutnyttelse. Hvis pasienten trenger ytterligere tilførsel av jern, skal jernbehovet beregnes (se trinn 1).

Barn under 1 år

Effektiviteten og sikkerheten til Jernkarboksymaltose Viatris har ikke vært undersøkt på barn under 1 år. Dette legemidlet anbefales derfor ikke til barn i denne aldersgruppen.

Pasienter med hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom

Hos voksne og ungdom fra 14 år med hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom skal én enkelt maksimal daglig dose på 200 mg jern ikke overskrides (se også pkt. 4.4).

Effektiviteten og sikkerheten til Jernkarboksymaltose Viatris har ikke vært undersøkt hos barn fra 1 til 13 år med hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom. Dette legemidlet anbefales derfor ikke til barn i alderen 1 til 13 år med hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom.

Administrasjonsmåte

Jernkarboksymaltose Viatris må bare administreres intravenøst:

- ved injeksjon eller
- ved infusjon eller
- ufortynnet under en hemodialysesekvens gjennom dialysatoren.

Jernkarboksymaltose Viatris må ikke administreres subkutan eller intramuskulært.

Intravenøs injeksjon

Jernkarboksymaltose Viatris kan administreres ved intravenøs injeksjon ved bruk av en ufortynnet dispersjon. Hos voksne og ungdom fra 14 år er den maksimale enkeltdosen 15 mg jern/kg kroppsvekt, men 1000 mg jern skal ikke overskrides. Hos barn i alderen 1 til 13 år er den maksimale enkeltdosen 15 mg jern/kg kroppsvekt, men 750 mg jern skal ikke overskrides. Administrasjons-hastighetene er som vist i Tabell 2:

Tabell 2: Administrasjonshastigheter for intravenøs injeksjon med Jernkarboksymaltose Viatris

Nødvendig volum Jernkarboksymaltose Viatris	Tilsvarende jerdose	Administrasjonshastighet / minimum administrasjonstid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	Ingen minimumstid for foreskrivning
> 4 til 10 ml	> 200 til 500 mg	100 mg jern/min
> 10 til 20 ml	> 500 til 1000 mg	15 minutter

Intravenøs infusjon

Jernkarboksymaltose Viatris kan administreres ved intravenøs infusjon, og i så fall må den fortynnes. Hos voksne og ungdom fra 14 år er den maksimale enkeltdosen 20 mg jern/kg kroppsvekt, men 1000 mg jern skal ikke overskrides. Hos barn i alderen 1 til 13 år er den maksimale enkeltdosen 15 mg jern/kg kroppsvekt, men 750 mg jern skal ikke overskrides.

Ved infusjon må Jernkarboksymaltose Viatris bare fortynnes i steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning som vist i Tabell 3. Merk: Av stabilitetsårsaker skal ikke Jernkarboksymaltose Viatris fortynnes til konsentrasjoner på under 2 mg jern/ml (ikke inklusiv volumet til jernkarboksymaltose-dispersjon). For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Tabell 3: Fortynningsplan for Jernkarboksymaltose Viatris til intravenøs infusjon

Nødvendig volum Jernkarboksymaltose Viatris	Tilsvarende jerdose	Maksimal mengde steril 9 mg/ml natriumklorid- oppløsning	Minimum administrasjonstid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	50 ml	Ingen minimumstid for foreskrivning
> 4 til 10 ml	> 200 til 500 mg	100 ml	6 minutter

Nødvendig volum Jernkarboksymaltose Viatriis	Tilsvarende jerdose	Maksimal mengde steril 9 mg/ml natriumklorid- oppløsning	Minimum administrasjonstid
> 10 til 20 ml	> 500 til 1000 mg	250 ml	15 minutter

4.3 Kontraindikasjoner

Bruken av Jernkarboksymaltose Viatriis er kontraindisert ved tilfeller av:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- kjent alvorlig overfølsomhet overfor andre parenterale jernprodukter
- anemi som ikke er knyttet til jernmangel, f.eks. annen mikrocytisk anemi
- tegn på jernoverskudd eller forstyrrelser i utnyttelsen av jern

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner, inkludert alvorlige og potensielt dødelige anafylaktiske reaksjoner. Det er også meldt om overfølsomhetsreaksjoner etter tidligere bivirkningsløse doser av parenterale jernkomplekser. Det har blitt rapportert overfølsomhetsreaksjoner som har utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriespasme som kan resultere i hjerteinfarkt, se pkt. 4.8).

Risikoen er økt for pasienter med kjente allergier, inkludert legemiddelallergier, herunder pasienter som tidligere har hatt alvorlig astma, eksem eller annen atopisk allergi.

Det finnes også økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner overfor parenterale jernkomplekser hos pasienter med immunitets- eller inflammatoriske tilstander (f.eks. systemisk lupus erytematosus, revmatoid artritt).

Jernkarboksymaltose Viatriis skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Hver pasient bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver administrering av behandlingen. Hvis det oppstår overfølsomhetsreaksjoner eller tegn på intoleranse under administrasjon, må behandlingen stoppes umiddelbart. Utstyr for hjerte/åndedretts-gjenopplivning og utstyr for håndtering av akutte anafylaktiske reaksjoner skal være tilgjengelig, inkludert en injiserbar 1:1000-adrenalinoppløsning. Ytterligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gis ved behov.

Hypofosfatemisk osteomalasi

Symptomatisk hypofosfatemi som fører til osteomalasi og benbrudd som krever kliniske inngrep inkludert kirurgi har blitt rapportert etter markedsføring. Pasienter bør bes om å oppsøke legehjelp hvis de opplever forverring av utmattelse (fatigue) med myalgi eller smerter i skjelett.

Fosfat i serum skal overvåkes hos pasienter som får administrert flere høye doser eller langvarig behandling, og hos pasienter som har eksisterende risikofaktorer for hypofosfatemi. I tilfeller av vedvarende hypofosfatemi skal behandling med jern(III)karboksymaltose revurderes.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Hos pasienter med funksjonsforstyrrelse i leveren skal parenteralt jern kun administreres etter en grundig vurdering av nytte og risiko. Parenteral jernadministrering skal unngås hos pasienter med hepatisk funksjonsforstyrrelse der jernoverskudd er en utløsende faktor, spesielt ved Porphyrria Cutanea Tarda (PCT). Grundig overvåkning av jernstatus anbefales for å unngå jernoverskudd.

Sikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for hemodialyseavhengige kroniske nyrepasienter som får enkeltdoser på mer enn 200 mg jern.

Infeksjon

Parenteralt jern må brukes med forsiktighet ved akutt eller kronisk infeksjon, astma, eksem eller atopiske allergier. Det anbefales at administreringen av jern(III)karboksymaltose avbrytes hos pasienter med pågående bakteriemi. Hos pasienter med kronisk infeksjon må det derfor foretas en nytte-
risikovurdering, der undertrykking av erytropoese tas i betraktning.

Ekstravasasjon

Det skal utvises forsiktighet for å unngå paravenøs lekkasje ved administrering av jern(III)karboksymaltose. Paravenøs lekkasje av dette legemiddelet på injeksjonsstedet kan føre til hudirritasjon og potensiell langvarig brun misfarging av administrasjonsstedet. Ved paravenøs lekkasje må administreringen av Jernkarboksymaltose Viatris avbrytes øyeblikkelig.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder opptil 5,5 mg (0,24 mmol) natrium per ml ufortynnet dispersjon. Dette tilsvarer 0,3 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g natrium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Opptaket av oralt administrert jern reduseres hvis det administreres sammen med parenterale jernpreparater. Derfor bør oral jernbehandling, om nødvendig, ikke startes før minst 5 dager etter siste administrering av Jernkarboksymaltose Viatris.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av jern(III)karboksymaltose hos gravide kvinner (se pkt. 5.1). Data fra dyr antyder at jernet fra jern(III)karboksymaltose kan trenge gjennom morkaken, og at bruken av preparatet under graviditet kan ha innvirkning på skjelettutviklingen av fosteret (se pkt. 5.3).

Jernkarboksymaltose Viatris skal ikke brukes i løpet av det første trimesteret av graviditeten. Jernmangel som oppstår i løpet av det første trimesteret av graviditeten kan i mange tilfeller bli behandlet med oralt jern. Behandling med Jernkarboksymaltose Viatris bør begrenses til andre og tredje trimester og skal bare benyttes hvis fordelene anses å oppveie den potensielle risikoen for både mor og foster.

Føtal bradykardi kan oppstå etter administrasjon av parenterale jernpreparater. Det er vanligvis forbigående og en konsekvens av en overfølsomhetsreaksjon hos moren. Fosteret skal overvåkes nøye under intravenøs administrering av parenterale jernpreparater hos gravide kvinner.

Amming

Kliniske studier viser at overføringen av jern fra jern(III)karboksymaltose til morsmelk var uvesentlig ($\leq 1\%$). Med grunnlag i begrenset informasjon fra ammende kvinner er det usannsynlig at jern(III)karboksymaltose utgjør en risiko for barnet som ammes. Jernkarboksymaltose Viatris kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Det er ingen data for virkningen til jern(III)karboksymaltose på menneskelig fertilitet. Fertilitet var uberørt som følge av behandling med jern(III)karboksymaltose i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jernkarboksymaltose Viatris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabell 4 presenterer uønskede legemiddelreaksjoner (ADR-er) som er rapportert under kliniske studier der > 9000 pasienter (inkludert > 100 barn og ungdom i alderen 1 til 17 år) fikk jern(III)karboksymaltose, samt ADR-er som er rapportert fra erfaring etter markedsføring (se tabellens fotnoter for detaljer).

Den hyppigst rapporterte ADR-en er kvalme (forekommer hos 3,2 % av pasientene), etterfulgt av reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet, hypofosfatemi, hodepine, rødhet, svimmelhet og hypertensjon. Reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet omfatter flere ADR-er som individuelt er enten mindre vanlige eller sjeldne.

De mest alvorlige ADR-ene er anafylaktiske reaksjoner (sjeldne); dødsfall har blitt rapportert. Se pkt. 4.4 for flere detaljer.

Tabell 4: Uønskede legemiddelreaksjoner som ble observert under kliniske utprøvinger og erfaring etter markedsføring

Organklasse	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent ⁽¹⁾
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet	Anafylaktiske reaksjoner	
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Hypofosfatemi			
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Parestesi, dysgeusi		Bevisstløshet ⁽¹⁾
Psykiatriske lidelser			Angst ⁽²⁾	
Hjerte-sykdommer		Takykardi		Kounis syndrom ⁽¹⁾
Karsykdommer	Rødming, hypertensjon	Hypotensjon	Flebitt, synkope ⁽²⁾ , presynkope ⁽²⁾	
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum		Dyspné	Bronkospasme ⁽²⁾	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, dyspepsi, magesmerter, forstoppelse, diaré	Flatulens	
Hud- og underhuds-sykdommer		Pruritus, urtikaria, erytem, utslett ⁽³⁾	Angioødem ⁽²⁾ , blekhet ⁽²⁾ , misfarging av hud på annet sted enn administrasjonsstedet ⁽²⁾	Ansiktsødem ⁽¹⁾

Organklasse	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Ikke kjent ⁽¹⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi, rygg smerter, artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelspasmer		Hypofosfatisk osteomalasi ⁽¹⁾
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet ⁽⁴⁾	Pyreksi, fatigue, brystsmerter, perifert ødem, frysninger, sykdomsfølelse	Influensalignende sykdom (der debuten kan variere fra et par timer til flere dager) ⁽²⁾	
Undersøkelser		Forhøyet konsentrasjon av alaninamino-transferase, økt aspartat-aminotransferase, økt gammaglutamyl-transferase, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet		

(1) ADR-er kun rapportert etter markedsføring og er estimert sjeldne.

(2) ADR-er rapportert etter markedsføring, men også observert i klinisk sammenheng.

(3) Inkluderer følgende foretrukne termer: utslett (individuell ADR-frekvens fastslått som mindre vanlig) og erytematøst, generalisert, makuløst, makulopapuløst, kløende utslett (alle individuelle ADR-er som er fastslått å være sjeldne).

(4) Inkluderer, men er ikke begrenset til følgende foretrukne termer: smerter på injeksjons-/infusjonsstedet, blåmerker, misfarging, ekstravasasjon, irritasjon, reaksjon (alle individuelle ADR-er fastslått som vanlige) og parestesi på infusjonsstedet (individuell ADR fastslått som sjelden).

Merk: ADR = uønsket legemiddelreaksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen for barn og ungdom i alderen 1 til 17 år kan sammenlignes med den som gjelder for voksne. 110 pediatriske pasienter fikk jern(III)karboksymaltose i 7 kliniske studier. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert. De rapporterte bivirkningene som ikke var alvorlige, var hypofosfatemi (n = 5), urtikaria (n = 5), reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet (n = 4), magesmerter (n = 2), rødming (n = 2), hodepine (n = 2), pyreksi (n = 2), økning av leverenzymmer (n = 2) og utslett (n = 2). Forstoppelse, gastritt, hypertensjon, kløe og tørste ble rapportert bare én gang.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Administrering av Jernkarboksymaltose Viatris i mengder som overskrider mengden som er nødvendig for å korrigere jernmangel på tidspunktet for administrering, kan føre til akkumulering av jern i lagrene, noe som etter hvert kan føre til hemosiderose. Overvåkning av jernparametre som serumferritin og transferrinmetning (TSAT) kan bidra til å gjenkjenne jernakkumulering. Hvis det har oppstått jernakkumulasjon, skal den behandles i samsvar med standard medisinsk praksis, f.eks. kan bruk av en jernkelator vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Jern III-verdig, injeksjonspreparat, ATC-kode: B03AC

Jernkarboksymaltose Viatris injeksjons-/infusjonsvæske, dispersjon er en kolloidal oppløsning av jernkomplekset jernkarboksymaltose.

Komplekset er utformet for på en kontrollert måte å gi brukbart jern for jerntransporterende og -lagrende proteiner i kroppen (henholdsvis transferrin og ferritin).

Røde cellers bruk av ^{59}Fe fra radiomerket jern(III)karboksymaltose var fra 91 % til 99 % hos pasienter med jernmangel (ID) og 61 % til 84 % hos pasienter med nyreanemi 24 dager etter dose. Behandling med jern(III)karboksymaltose førte til en økning i retikulocyttall, serumferritinnivåer og TSAT-nivåer til innenfor normale områder.

Klinisk effektivitet og sikkerhet

Effektiviteten og sikkerheten til jern(III)karboksymaltose har vært studert på ulike terapeutiske områder der det er nødvendig med intravenøst jern for å korrigere jernmangel. De viktigste studiene er beskrevet mer detaljert nedenfor.

Kardiologi

Kronisk hjertesvikt

Studie CONFIRM-HF var en dobbeltblind, randomisert, 2-armers studie der jern(III)karboksymaltose (n = 150) ble sammenlignet med placebo (n = 151) på pasienter med kronisk hjertesvikt og ID for en behandlingsperiode på 52 uker. Dag 1 og uke 6 (korrigeringsfase) mottok pasientene enten jern(III)karboksymaltose i henhold til et forenklet doseringsskjema med baseline-Hb og kroppsvekt ved screening (se pkt. 4.2), placebo eller ingen dose. Uke 12, 24 og 36 (vedlikeholdsfasen) mottok pasientene jern(III)karboksymaltose (500 mg jern) eller placebo hvis serumferritin var < 100 ng/ml eller 100 til 300 ng/ml med TSAT < 20 %. Behandlingsfordelen ved jern(III)karboksymaltose kontra placebo ble påvist med det primære effektendepunktet, endringen i gåtesten på 6 minutter (6MWT) fra baseline til uke 24 (33±11 meter, p = 0,002). Denne effekten ble opprettholdt gjennom hele studien til uke 52 (36±11 meter, p < 0,001).

EFFECT-HF-studien var en åpen (med blindet evaluering av endepunkt), randomisert, 2-armet studie der jern(III)karboksymaltose (n = 86) ble sammenlignet med standardbehandling (n = 86) hos pasienter med kronisk hjertesvikt og ID for en behandlingsperiode på 24 uker. Dag 1 og uke 6 (korrigeringsfase) mottok pasientene enten jern(III)karboksymaltose i henhold til et forenklet doseringsskjema med baseline-Hb og kroppsvekt ved screening (se pkt. 4.2) eller standardbehandling. Uke 12 (vedlikeholdsfasen) mottok pasientene jern(III)karboksymaltose (500 mg jern) eller standardbehandling hvis serumferritin var < 100 ng/ml eller 100 til 300 ng/ml med TSAT < 20 %. Behandlingsfordelen ved jern(III)karboksymaltose kontra standardbehandling ble påvist med det primære effektendepunktet, endringen i vektjustert toppverdi av VO_2 fra baseline til uke 24 (minste kvadraters gjennomsnitt (LSM) 1,04±0,44, p=0,02).

Nefrologi

Hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom

Studie VIT-IV-CL-015 var en åpen, randomisert parallellgruppestudie som sammenlignet jern(III)karboksymaltose (n = 97) med jernsukrose (n = 86) hos personer med ID-anemi, som fikk hemodialyse. Pasientene fikk jern(III)karboksymaltose eller jernsukrose 2–3 ganger per uke i enkeltdoser på 200 mg jern direkte i dialysemaskinen inntil den individuelt beregnede kumulative jerndosen var nådd (gjennomsnittlig kumulativ dose av jern som jern(III)karboksymaltose: 1700 mg). Det primære effektivitetsendepunktet var prosentandelen av pasienter som oppnådde en økning i Hb på $\geq 1,0$ g/dl 4 uker etter baseline. 4 uker etter baseline responderte 44,1 % på behandling med jern(III)karboksymaltose (dvs. Hb-økning på $\geq 1,0$ g/dl) sammenlignet med 35,3 % for jernsukrose (p = 0,2254).

Ikke-hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom

Studie 1VIT04004 var en åpen, randomisert aktiv kontrollstudie som evaluerte sikkerheten og effektiviteten til jern(III)karboksymaltose (n = 147) kontra oralt jern (n = 103). Pasienter i jern(III)karboksymaltosegruppen fikk 1000 mg jern ved baseline og 500 mg jern på dag 14 og 28, hvis TSAT var < 30 % og serumferritin var < 500 ng/ml ved respektive besøk. Pasienter i oralt jern-armen fikk 65 mg jern TID som jernsulfat fra baseline til dag 56. Pasientene ble fulgt opp frem til dag 56. Det primære effektivitetsendepunktet var prosentandelen av pasientene som oppnådde en økning i Hb på $\geq 1,0$ g/dl på noe tidspunkt mellom baseline og studieslutt eller intervensjonstidspunkt. Dette ble oppnådd av 60,54 % av pasientene som fikk jern(III)karboksymaltose, kontra 34,7 % av pasientene i oralt jern-gruppen (p < 0,001). Gjennomsnittlig hemoglobinendring til dag 56 / studieslutt var 1,0 g/dl i jern(III)karboksymaltosegruppen og 0,7 g/dl i oralt jern-gruppen (p = 0,034, 95 % KI: 0,0; 0,7).

Gastroenterologi

Inflammatorisk tarmsykdom

Studie VIT-IV-CL-008 var en randomisert, åpen studie som sammenlignet effektiviteten til jern(III)karboksymaltose kontra oralt jernsulfat i reduksjon av ID-anemi hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Pasientene fikk enten jern(III)karboksymaltose (n = 111) i enkeltdoser på opptil 1000 mg jern én gang i uken inntil den individuelt beregnede jerndosen (etter Ganzoni-formel) var nådd (gjennomsnittlig kumulativ jerndose: 1490 mg), eller 100 mg jern BID som jernsulfat (n = 49) i 12 uker. Pasienter som fikk jern(III)karboksymaltose viste en gjennomsnittlig økning i Hb fra baseline til uke 12 på 3,83 g/dl, noe som var non-inferior til 12 uker med behandling to ganger daglig med jernsulfat (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Studie FER-IBD-07-COR var en randomisert, åpen studie som sammenlignet effektiviteten til jern(III)karboksymaltose kontra jernsukrose hos pasienter med avtakende eller mild IBD. Pasienter som fikk jern(III)karboksymaltose fikk doser i henhold til et forenklet doseringsskjema som brukte baseline-Hb og kroppsvekt (se pkt. 4.2) i enkeltdoser på opptil 1000 mg jern, mens pasienter som fikk jernsukrose fikk doser i henhold til individuelt beregnede (med Ganzoni-formelen) jerndoser i doser på 200 mg jern, inntil den kumulative jerndosen var nådd. Pasientene ble fulgt opp i 12 uker. 65,8 % av pasientene som fikk jern(III)karboksymaltose (n = 240; gjennomsnittlig kumulativ jerndose: 1414 mg) kontra 53,6 % som fikk jernsukrose (n = 235; gjennomsnittlig kumulativ dose 1207 mg; p = 0,004) hadde respondert i uke 12 (definert som Hb-økning ≥ 2 g/dl). 83,8 % av jern(III)karboksymaltose-behandlede pasienter kontra 75,9 % av jernsukrose-behandlede pasienter oppnådde en Hb-økning på ≥ 2 g/dl eller hadde Hb innenfor normale grenser i uke 12 (p = 0,019).

Kvinner helse

Etter fødsel

Studie VIT-IV-CL-009 var en randomisert, åpen non-inferiority-studie som sammenlignet effektiviteten til jern(III)karboksymaltose (n = 227) kontra jernsulfat (n = 117) hos kvinner med anemi etter fødsel. Pasientene fikk enten jern(III)karboksymaltose i enkeltdoser på opptil 1000 mg jern inntil den individuelt beregnede (med Ganzoni-formelen) kumulative jerndosen var nådd, eller 100 mg jern som jernsulfat BID i 12 uker. Pasientene ble fulgt opp i 12 uker. Den gjennomsnittlige endringen i Hb fra baseline til uke 12 var 3,37 g/dl i jern(III)karboksymaltosegruppen (n = 179;

gjennomsnittlig kumulativ jerdose: 1347 mg) kontra 3,29 g/dl i jernsulfatgruppen (n = 89), noe som viste "non-inferiority" mellom behandlingene.

Graviditet

Intravenøse jernlegemidler skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Behandling med jern(III)karboksymaltose skal være begrenset til andre og tredje trimester hvis det vurderes at fordelene oppveier den potensielle risikoen for både moren og fosteret, se pkt. 4.6.

Begrensede sikkerhetsdata hos gravide kvinner er tilgjengelige i studien FER-ASAP-2009-01. Studien var en randomisert, åpen studie som sammenlignet jern(III)karboksymaltose (n = 121) kontra oralt jernsulfat (n = 115) på gravide kvinner i andre og tredje trimester med ID-anemi i en behandlingsperiode på 12 uker. Pasientene fikk jern(III)karboksymaltose i kumulative doser på 1000 mg eller 500 mg jern (gjennomsnittlig kumulativ dose: 1029 mg jern) basert på Hb og kroppsvekt ved screening, eller 100 mg oralt jern BID i 12 uker.

Insidensen av behandlingsrelaterte bivirkninger var den samme for kvinner behandlet med jern(III)karboksymaltose og de som ble behandlet med oralt jern (11,4 % for jern(III)karboksymaltosegruppen, 15,3 % for gruppen behandlet med oralt jern).

De hyppigste rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene var kvalme, smerte i øvre del av abdomen og hodepine. De nyfødtes Apgar-poeng og jernparametre var de samme for de to behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon

Ungdom fra 14 år ble inkludert i 4 studier utført på voksne. I tillegg ble det utført pediatriske studier på barn og ungdom i alderen 1 til 17 år med jernmangelanemi. De hyppigste årsakene til jernmangelanemi var gastrointestinale sykdommer (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, *Helicobacter pylori*-gastritt, cøliaki) og kraftige blødninger i livmoren.

I en prospektiv farmakokinetisk/farmakodynamisk fase 2-studie (1VIT13036) ble 35 barn med en median alder på 9,8 år (fra 1,5–17,5 år) behandlet i 2 påfølgende dosekohorter med enkeltdoser av jern(III)karboksymaltose 7,5 mg jern/kg kroppsvekt (n = 16) eller jern(III)karboksymaltose 15 mg jern/kg kroppsvekt (n = 19) med en maksimal dose på 750 mg jern. Hb, ferritin og TSAT økte avhengig av dosen. På dag 35 etter injeksjon var gjennomsnittlig (SD) økning i Hb 1,9 (1,38) g/dl med jern(III)karboksymaltose 7,5 mg jern/kg og 2,8 (1,15) g/dl jern(III)karboksymaltose 15 mg jern/kg. Se også pkt. 4.8.

I en prospektiv, åpen, fase 3, parallellgruppestudie (1VIT17044) ble effekt og sikkerhet av jern(III)karboksymaltose sammenlignet med oral jernbehandling. 40 barn med en median alder på 14,5 år (fra 1 til 17 år) ble behandlet med 2 doser jern(III)karboksymaltose 15 mg jern/kg kroppsvekt med et intervall på 7 dager (maksimal enkeltdose 750 mg), og 39 barn med en median alder på 14,0 år (fra 1 til 17 år) ble behandlet med oralt jernsulfat i 28 dager. En tilsvarende økning i Hb ble observert både etter behandling med jern(III)karboksymaltose og etter behandling med oralt jernsulfat. Økningen i Hb fra baseline til dag 35 (LS- gjennomsnitt [95 % KI]) var 2,22 [1,69; 2,75] g/dl etter jern(III)karboksymaltose og 1,92 [1,43; 2,41] g/dl etter oralt jernsulfat. Totalt oppnådde 87,5 % av pasientene i gruppen som fikk intravenøst jern en Hb-økning > 1 g/dl ved slutten av studien (EOS). Økningen i ferritin og TSAT, som ble brukt som et mål for etterfylling av jernlagre, var høyere etter jern(III)karboksymaltose-behandling sammenlignet med behandling med oralt jernsulfat, med en økning i ferritin fra baseline til dag 35 (LS-gjennomsnitt [95 % KI]) 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml etter jern(III)karboksymaltose og 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml etter oralt jernsulfat. Den tilsvarende økningen i TSAT var henholdsvis 24,3 [19,19; 29,41] % og 8,7 [3,70; 13,63] %. Se også pkt. 4.8.

Ferritin-overvåking etter erstatningsbehandling

Det er begrenset data fra studien VIT-IV-CL-008 som viser at ferritin-nivåer minsker hurtig 2–4 uker etter erstatningsbehandling, og saktere etter det. Ferritin-nivåene sank ikke til nivåer der ny behandling burde vurderes under de 12 ukene med etterfølgende studie. Dermed indikerer ikke tilgjengelig data en optimal tid for ny testing av ferritin, selv om vurderingen av

ferritin-nivåer tidligere enn 4 uker etter erstatningsbehandling ser ut til å være premature. Dermed anbefales det at videre vurdering av ferritin skal utføres av legen basert på den individuelle pasientens tilstand.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Ved hjelp av positronemisjonstomografi ble det vist at ^{59}Fe og ^{52}Fe fra jern(III)karboksymaltose raskt ble utskilt fra blodet, overført til benmargen og avsatt i leveren og milten.

Etter administrering av en enkeltdose jern(III)karboksymaltose med 100 til 1000 mg jern hos pasienter med jernmangel, oppnås maksimale totale serumjernnivåer på 37 mikrog/ml opptil 333 mikrog/ml etter henholdsvis 15 minutter og 1,21 timer. Blodvolumet viser godt samsvar med plasmavolumet (omtrent 3 liter).

Eliminasjon

Det injiserte eller infunderte jernet ble raskt skilt fra plasmaet med en terminal halveringstid på mellom 7 og 12 timer, og en gjennomsnittlig residenstid (MRT) på 11 til 18 timer. Renal eliminering av jern var ubetydelig.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til jern(III)karboksymaltose ved en dose på 15 mg jern/kg samsvarte med de som gjaldt for voksne pasienter med jernmangel. Jern i serum økte proporsjonalt med

dosen etter en enkeltdose på 7,5 mg jern/kg eller 15 mg jern/kg. Etter en enkeltdose jern(III)karboksymaltose på 15 mg jern/kg kroppsvekt (maksimalt 750 mg) ble gjennomsnittlige maksimale totale serumjernverdier på 310 mikrog/ml målt etter 1,12 timer. Den terminale halveringstiden var 9,8 timer, og distribusjonsvolumet estimert ved populasjonsfarmakokinetisk analyse var 0,42 til 3,14 l. Basert på modellbaserte simuleringer hadde de pediatriske pasientene en tendens til å ha lavere systemisk eksponering (lavere $\text{AUC}_{0-72 \text{ timer}}$) sammenlignet med voksne (median per aldersgruppe: 3340 mikrog $\times$ t/ml (1 til 2 år), 4110 mikrog $\times$ t/ml (3 til 12 år), 4740 mikrog $\times$ t/ml (13 til 17 år), 8864 mikrog $\times$ t/ml (voksne)).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Prekliniske studier indikerer at jern fra jern(III)karboksymaltose trenger gjennom morkaken, og blir skilt ut i melk i begrensede,

kontrollerte mengder. I toksisitetsstudier av reproduksjon på jernmettede kaniner ble jern(III)karboksymaltose knyttet til mindre skjelettmisdannelse hos fosteret. I en fertilitetsstudie med rotter var det ingen effekt på fertilitet blant hverken hann- eller hunndyr. Det er ikke gjennomført langvarige studier på dyr for å vurdere det karsinogene potensialet til jern(III)karboksymaltose. Det er ikke observert tegn på allergisk eller immunotoksisk virkning. En kontrollert *in vivo* test viste ingen kryssreaksjoner mellom jern(III)karboksymaltose og anti-dextran antistoffer. Det ble ikke observert lokal irritasjon eller intoleranse etter intravenøs administrasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Saltsyre (til pH-regulering)
Natriumhydroksid (til pH-regulering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for produktet i uåpnet salgspakning:
3 år.

Holdbarhet etter første åpning av beholderen:

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes øyeblikkelig, med mindre åpningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering.

Holdbarhet etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk for det fortynnede legemidlet er påvist i 72 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortynnede legemidlet brukes øyeblikkelig. Hvis det ikke brukes øyeblikkelig, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynningen har foregått under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. For oppbevaringsbetingelser etter fortynning eller anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Jernkarboksymaltose Viatris leveres i et hetteglass (type I-glass) med mørk grå kork (bromobutylgummi) og aluminiumshette som:

- 2 ml dispersjon som inneholder 100 mg jern. Fås i pakningsstørrelser: 1, 2 eller 5 hetteglass.
- 10 ml dispersjon som inneholder 500 mg jern. Fås i pakningsstørrelser: 1, 2 eller 5 hetteglass.
- 20 ml dispersjon som inneholder 1000 mg jern. Fås i en pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Inspiser hetteglassene visuelt for bunnfall og skade før bruk. Bruk bare hetteglass uten bunnfall, og med homogen dispersjon.

Hvert hetteglass med Jernkarboksymaltose Viatris er kun ment for engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Jernkarboksymaltose Viatris skal kun fortynnes med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Andre typer intravenøse fortynningsløsninger eller terapeutiske stoffer skal ikke brukes da dette kan føre til utfelling og/eller interaksjon. For fortynningsinstruksjoner relatert til ekvivalent jerndose, se pkt. 4.2, tabell 3.

Perioden med kjemisk og fysisk stabilitet under bruk for det fortynnede produktet som er angitt i pkt. 6.3, er basert på stabilitetsstudier av produktet fortynnet til en endelig jernkonsentrasjon på 2-5 mg/ml.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

22-15222

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. februar 2025

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

25.02.2025