

 28. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Xabogard, injektions-/infusionsvæske, dispersion**

**0. D.SP.NR.**

34415

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xabogard

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml dispersion indeholder 50 mg jern (som ferricarboxymaltose).

Hvert 2 ml hætteglas indeholder 100 mg jern (som ferricarboxymaltose).

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 500 mg jern (som ferricarboxymaltose).

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 1.000 mg jern (som ferricarboxymaltose).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

En ml dispersion indeholder op til 5,9 mg (0,26 mmol) natrium, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, dispersion

Mørkebrun, ikke transparent, vandig dispersion.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Xabogard er indiceret til behandling af jernmangel, når (se pkt. 5.1):

* orale jernpræparater er ineffektive.
* orale jernpræparater ikke kan anvendes.
* der er er et klinisk behov for hurtig tilførsel af jern.

Jernmangeldiagnosen skal være baseret på laboratorieprøver.

**4.2 Dosering og administration**

Overvåg omhyggeligt patienten for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner under og efter hver administration af Xabogard.

Xabogard bør kun administreres, når et personale, der har erfaring med at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, er umiddelbart tilgængeligt i et miljø, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Patienten skal observeres for bivirkninger i mindst 30 minutter efter hver Xabogard-administration (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringen af Xabogard følger et trinvist princip:

[1] bestemmelse af den enkeltes jernbehov,

[2] beregning og administration af jerndosis/-doser og

[3] bedømmelser post-jernmætning.

Disse trin beskrives nedenfor:

**Trin 1: Bestemmelse af jernbehovet**

Den enkeltes behov for mætning med jern ved brug af Xabogard bestemmes på basis af patientens legemsvægt og hæmoglobinniveau (Hb). Se Tabel 1 for bestemmelse af det totale jernbehov. Det kan være nødvendigt med 2 doser for at mætte det totale jernbehov, se Trin 2 for de maksimale, individuelle jerndoser.

Jernmangel skal bekræftes af laboratorietests som anført i pkt. 4.1.

**Tabel 1: Bestemmelse af det totale jernbehov**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hb** | **Patientens legemsvægt** |
| **g/dl** | **mmol/l** | **under 35 kg** | **35 kg til < 70 kg** | **70 kg og derover** |
| < 10 | <6,2 | 30 mg/kg legemsvægt | 1.500 mg | 2.000 mg |
| 10 til <14 | 6,2 til <8,7 | 15 mg/kg legemsvægt | 1.000 mg | 1.500 mg |
| ≥14 | ≥8,7 | 15 mg/kg legemsvægt | 500 mg | 500 mg |

**Trin 2: Beregning og administration af maksimal(e), individuel(le) jerndosis/-doser**

Baseret på det totale, bestemte jernbehov, skal den rette dosis Xabogard administreres ud fra følgende overvejelser:

*Voksne og unge i alderen 14 og ældre*

En enkelt Xabogard-administration bør ikke overstige:

* 15 mg jern/kg legemsvægt (for administration med intravenøs injektion) eller 20 mg jern/kg legemsvægt (for administration med intravenøs infusion)
* 1000 mg jern (20 ml Xabogard)

Den maksimale, anbefalede kumulative dosis Xabogard er 1.000 mg jern (20 ml Xabogard) pr. uge. Hvis det totale jernbehov er højere, bør administration af en yderligere dosis ske mindst 7 dage efter første dosis.

*Børn og unge i alderen 1 til 13 år*

En enkelt Xabogard-administration bør ikke overstige:

* 15 mg jern/kg legemsvægt
* 750 mg jern (15 ml Xabogard)

Den maksimale, anbefalede kumulative dosis Xabogard er 750 mg jern (15 ml Xabogard) pr. uge. Hvis det totale jernbehov er højere, bør administration af en yderligere dosis ske mindst 7 dage efter første dosis.

**Trin 3: Bedømmelser efter jernmætning**

Genbedømmelse skal udføres af klinikeren baseret på den enkelte patients sygdom. Hb-niveauet skal genbedømmes tidligst 4 uger efter sidste Xabogard-indgift, for at der er tilstrækkelig tid til erythropoiese og udnyttelse af jern. Hvis patienten har brug for yderligere jernmætning, skal jernbehovet omberegnes (se Trin 1).

**Børn under 1 år**

Xabogards effektivitet og sikkerhed er ikke undersøgt hos børn under 1 år. Brugen af Xabogard anbefales derfor ikke til børn i denne aldersgruppe.

**Patienter med hæmodialyseafhængig, kronisk nyresygdom**

Til voksne og unge i alderen 14 og ældre må en enkelt maksimal daglig dosis på 200 mg jern ikke overstiges hos patienter med hæmodialyseafhængig, kronisk nyresygdom (se også pkt. 4.4).

Xabogards effektivitet og sikkerhed er ikke undersøgt hos børn i alderen 1 til 13 år med hæmodialyseafhængig kronisk nyresygdom. Brugen af Xabogard anbefales derfor ikke til børn i alderen 1 til 13 år med hæmodialyseafhængig kronisk nyresygdom.

Administration

Xabogard må kun indgives intravenøst:

* som injektion eller
* som infusion eller
* under hæmodialyse ufortyndet direkte på den venøse side af dialyseapparatet

Xabogard må ikke administreres subkutant eller intramuskulært.

*Intravenøs injektion*

Xabogard kan administreres som intravenøs injektion ved brug af en ufortyndet dispersion. Hos voksne og unge i alderen 14 og ældre er den maksimale enkeltdosis 15 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 1.000 mg jern. Hos børn i alderen 1 til 13 år er den maksimale enkeltdosis 15 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 750 mg jern. Administrationshastigheder vises i Tabel 2:

**Tabel 2: Administrationshastigheder for intravenøs injektion af Xabogard**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nødvendig mængde Xabogard** | **Tilsvarende jerndosis** | **Administrationshastighed/Minimum administrationstid** |
| 2 | til | 4 ml | 100 | til | 200 mg | Ingen minimal tid ordineret |
| > 4  | til | 10 ml | > 200 | til | 500 mg | 100 mg jern/min |
| > 10 | til | 20 ml | > 500 | til | 1.000 mg | 15 minutter |

*Intravenøs infusion*

Xabogard kan administreres som intravenøs infusion, men skal i så fald fortyndes. Hos voksne og unge i alderen 14 og ældre er den maksimale enkeltdosis 20 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 1.000 mg jern. Hos børn i alderen 1 til 13 år er den maksimale enkeltdosis 15 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 750 mg jern.

Ved infusion må Xabogard kun fortyndes med steril 0,9 % m/V natriumkloridopløsning som vist i Tabel 3. Bemærk: Af stabilitetsgrunde bør Xabogard ikke fortyndes til koncentrationer på mindre end 2 mg jern/ml (dette inkluderer ikke mængden af ferricarboxymaltose-dispersionen). For yderligere instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**Tabel 3: Fortyndingsplan til Xabogard til intravenøs infusion**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nødvendig mængde Xabogard** | **Tilsvarende jerndosis** | **Maksimal mængde steril 0,9 % m/V natriumchlorid-opløsning** | **Minimum administrationstid** |
| 2 | til | 4 ml | 100 | til | 200 mg | 50 ml | Ingen minimal tid ordineret |
| >4 | til | 10 ml | >200 | til | 500 mg | 100 ml | 6 minutter |
| >10 | til | 20 ml | >500 | til | 1.000 mg | 250 ml | 15 minutter |

**4.3 Kontraindikationer**

Brugen af Xabogard er kontraindiceret i tilfælde af:

* overfølsomhed over for det aktive stof, over for Xabogard eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* kendt alvorlig overfølsomhed over for andre parenterale jernpræparater
* anæmi, der ikke skyldes jernmangel, f.eks. anden mikrocytær anæmi
* tegn på jernoverskud, eller forstyrrelser i jernudnyttelsen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Overfølsomhedsreaktioner*

Parenteralt administrerede jernpræparater kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlige og potentielt dødelige anafylaktiske reaktioner. Der er også rapporteret overfølsomhedsreaktioner efter tidligere uproblematiske doser af parenterale jernkomplekser. Der har været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, som progredierede til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan resultere i myokardieinfarkt; se pkt. 4.8).

Risikoen er højere for patienter med kendte allergier, herunder lægemiddelallergier, og hos patienter, der lider af svær astma, eksem eller anden atopisk allergi.

Der er også en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner på parenterale jernkomplekser hos patienter med immunologiske eller inflammatoriske tilstande (f.eks. systemisk lupus erythematosus, reumatoid artritis).

Xabogard bør kun administreres, når et personale, der har erfaring med at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, er umiddelbart tilgængeligt i et miljø, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Patienten skal observeres for bivirkninger i mindst 30 minutter efter hver Xabogard-administration. Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner eller tegn på intolerans under administrationen, skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt. Faciliteter til genoplivning (hjertestop, respirationsstop) og udstyr til håndtering af akutte anafylaktiske reaktioner skal være tilgængelige, herunder 1 mg/ml adrenalin-injektionsvæske. Yderligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gives efter behov.

*Hypofosfatæmisk osteomalaci*

Symptomatisk hypofosfatæmi, som fører til osteomalaci og frakturer, der kræver klinisk intervention, herunder operation er blevet rapporteret efter markedsføringen. Patienterne bør opfordres til at søge læge, hvis de oplever en forværret træthed med myalgier eller knoglesmerter.

Serumfosfat bør overvåges hos patienter, der behandles med flere administrationer af høje doser eller langvarig behandling samt patienter med eksisterende risikofaktorer for hypofosfatæmi. I tilfælde af vedvarende hypofosfatæmi bør behandling med ferricarboxymaltose revurderes.

*Lever- eller nyreinsufficiens*

Hos patienter med leverdysfunktion skal parenteral jern kun indgives efter nøje vurdering af risici/fordele. Parenteral jernindgift bør undgås hos patienter med leverdysfunktion, hvor jernoverskud er en udløsende faktor, specielt ved porfyria cutanea tarda (PCT). Det anbefales at kontrollere jernstatus omhyggeligt med henblik på at undgå jernoverskud.

Der foreligger ingen sikkerhedsdata om hæmodialyseafhængige, kroniske nyrepatienter, som har fået enkeltdoser på mere end 200 mg jern.

*Infektion*

Parenteralt jern bør anvendes med forsigtighed i tilfælde af akut eller kronisk infektion, astma, eksem eller atopiske allergier. Det anbefales at standse behandlingen med Xabogard hos patienter med igangværende bakteriæmi. Der skal derfor foretages en vurdering af risici/fordele hos patienter med kronisk infektion, idet man skal tage suppressionen af erytropoiesen i betragtning.

*Ekstravasation*

Der skal udvises forsigtighed med henblik på at undgå paravenøs lækage, når Xabogard indgives. Paravenøs lækage af Xabogard på administrationsstedet kan medføre irritation af huden og potentielt langvarig brun misfarvning på administrationsstedet. I tilfælde af paravenøs lækage af Xabogard skal indgiften stoppes omgående.

*Hjælpestoffer*

Xabogard indeholder op til 5,9 mg (0,26 mmol) natrium pr. ml ufortyndet dispersion.

2 ml hætteglas: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

10 ml hætteglas: Dette lægemiddel indeholder maksimalt 59 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,95 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

20 ml hætteglas: Dette lægemiddel indeholder maksimalt 118 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 5,9 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Absorptionen af peroralt jern reduceres, når det administreres samtidigt med parenterale jernpræparater. Derfor må oral jernbehandling, om nødvendigt, ikke påbegyndes før mindst 5 dage efter den seneste administration af Xabogard.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Xabogard til gravide kvinder (se pkt. 5.1). Det er derfor nødvendigt omhyggeligt at vurdere fordele og ulemper inden brug under graviditet, og Xabogard bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Jernmangelanæmi i første trimester af graviditeten kan i mange tilfælde behandles med oralt jern. Behandling med Xabogard bør begrænses til andet og tredje trimester, hvis fordelen vurderes at veje tungere end den potentielle risiko for både mor og foster.

Føtal bradykardi kan forekomme efter administration af parenterale jernpræparater. Tilstanden er som regel forbigående og en følge af en overfølsomhedsreaktion hos moderen. Det ufødte barn skal overvåges nøje under intravenøs administration af parenterale jernpræparater til gravide kvinder.

Data fra dyr tyder på, at jern frigivet fra Xabogard kan passere den placentare barriere, og at dets anvendelse under graviditet kan påvirke udviklingen af skelettet hos fosteret (se pkt. 5.3).

Amning

Kliniske forsøg viste, at overførsel af jern fra Xabogard til modermælk var ubetydelig (≤ 1 %).
På basis af begrænsede data fra kvinder der ammer er det usandsynligt, at Xabogard repræsenterer en risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende Xabogard virkning på human fertilitet. Fertiliteten var upåvirket efter Xabogard behandling i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det er usandsynligt, at Xabogard forringer evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Tabel 4 viser de bivirkninger, som er indberettet under kliniske studier, hvor >9.000 forsøgspersoner (herunder >100 børn og unge i alderen 1 til 17 år) fik Xabogard, samt bivirkninger, som er indberettet efter markedsføring (se fodnoter til tabellen for nærmere oplysninger).

Den mest almindelige bivirkning er kvalme (forekommer hos 3,2 % af forsøgspersonerne), efterfulgt af reaktioner på injektions-/infusionsstedet, hypofosfatæmi, hovedpine, rødmen, svimmelhed og hypertension. Reaktioner på injektions-/infusionsstedet omfatter flere bivirkninger, hvis hyppighed hver for sig er enten ikke almindelig eller sjælden. De mest alvorlige bivirkninger er anafylaktiske reaktioner (sjældne); dødsfald er rapporteret. Se yderligere oplysninger i pkt. 4.4.

**Tabel 4: Bivirkninger, som er observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Hyppighed ikke kendt(1)** |
| **Immunsystemet** |  | Overfølsomhed | Anafylaktiske reaktioner |  |
| **Metabolisme og ernæring** | Hypofosfatæmi |  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine, svimmelhed | Dysgeusi,paræstesier |  | Bevidstløshed(1) |
| **Psykiske forstyrrelser** |  |  | Angst(2) |  |
| **Hjerte** |  | Takykardi |  | Kounis syndrom(1) |
| **Vaskulære sygdomme** | Rødmen, hypertension | Hypotension | Præsynkope(2),synkope(2), flebit(2) |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | Dyspnø | Bronkospasme(2) |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | Abdominal­smerter, opkastning, obstipation, diarré, dyspepsi | Flatulens |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt(3), kløe, urticaria, erytem | Angioødem(2), misfarvning af huden andre steder end på indgivelses­stedet(2), bleghed(2) | Ansigtsødem(1) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Arthralgier, myalgier, smerte i ekstremitet, rygsmerter, muskelspasmer |  | Hypo­fosfatæmisk osteomalaci**(1)** |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet**  | Reaktioner på injektions-/infusions­stedet(4) | Feber, træthed, brystsmerter, perifere ødemer, kulderystelser, utilpashed  | Influenza­lignende sygdom (som kan opstå i løbet af få timer eller efter flere dage)(2) |  |
| **Undersøgelser** |  | Øget alaninamino-transferase, øget aspartat-aminotrans­ferase, øget gamma-glutamyltrans­ferase, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget lactatdehydro­genase i blodet |  |  |

1 Bivirkninger kun indberettet efter markedsføring, estimeret som sjældne.

2 Bivirkninger, som er indberettet efter markedsføring og også observeret klinisk.

3 Inkluderer følgende foretrukne termer: udslæt (individuel bivirkningsfrekvens fastslået som ikke almindelig) og erytematøst, generaliseret, maculøst, maculopapulært og pruritisk udslæt (alle individuelle bivirkninger hvis hyppigheden er fastslået som sjælden).

4 Inkluderer, men er ikke begrænset til, følgende foretrukne termer: smerter, hæmatom, misfarvning, ekstravasation, irritation, reaktion på injektions-/infusionsstedet (alle individuelle bivirkninger hvis hyppigheden er fastslået som ikke almindelig) og paræstesi på injektions-/infusionsstedet (individuel bivirkningshyppighed er sjælden).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for børn og unge i alderen 1 til 17 år er sammenlignelig med voksnes. 110 pædiatriske patienter fik Xabogard i 7 kliniske studier. Der blev ikke rapporteret nogle alvorlige bivirkninger. De ikke alvorlige bivirkninger, som blev rapporteret var hypofosfatæmi (n = 5), urticaria (n = 5), reaktioner på injektions-/infusionsstedet (n = 4), abdominalsmerter (n = 2), rødmen (n = 2), hovedpine (n = 2), feber (n = 2), forhøjet antal leverenzymer (n = 2) og udslæt (n = 2). Forstoppelse, gastritis, hypertension, kløe og tørst blev kun rapporteret en enkelt gang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Indgift af Xabogard i mængder, der overstiger den mængde, der er nødvendig for at korrigere jerndeficit på tidspunktet for indgift, kan medføre akkumulering af jern i depoterne, der til sidst fører til hæmosiderose. Overvågning af jernparametre som serumferritin og transferrinmætning (TSAT) kan medvirke til at afsløre jernakkumulation. Hvis der er forekommet jernakkumulation, behandles der ifølge almindelig standardpraksis. Overvej f.eks. brug af et jernkelaterende middel.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trivalent jern, parenteralt præparat, ATC-kode:

B03AC

Xabogard, injektions-/infusionsvæske, dispersion er en kolloid dispersion af jernkomplekset ferricarboxymaltose.

Komplekset er konstrueret til på en kontrolleret måde at levere jern, som kan udnyttes til jerntransporten og depotproteinerne i kroppen (henholdsvis transferrin og ferritin).

De røde blodlegemers udnyttelse af 59Fe fra radioaktivt mærket ferricarboxymaltose strakte sig 24 dage efter dosering fra 91 % til 99 % hos forsøgspersoner med jernmangel og 61 % til 84 % hos forsøgspersoner med renal anæmi.

Xabogard-behandling resulterer i en stigning i retikolyttallet, serumferritinniveauer og TSAT-niveauer til normalt niveau.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ferricarboxymaltoses virkning og sikkerhed er undersøgt på forskellige terapeutiske områder, hvor der er behov for intravenøst jern for at korrigere jernmangel. Hovedstudierne er beskrevet mere detaljeret nedenfor.

*Kardiologi*

Kronisk hjertesvigt

Studiet CONFIRM­-HF var et dobbeltblindet, randomiseret studie med 2 arme, der sammenlignede ferricarboxymaltose (n = 150) kontra placebo (n = 151) hos forsøgspersoner med kronisk hjertesvigt og jernmangel i en behandlingsperiode på 52 uger. På dag 1 og uge 6 (korrektionsfase) fik forsøgspersonerne enten ferricarboxymaltose i henhold til et forenklet doseringsskema, hvor baseline Hb og legemsvægt ved screening blev benyttet (se pkt. 4.2), placebo eller ingen dosis. Ved uge 12, 24 og 36 (vedligeholdelsesfase) fik forsøgspersonerne ferricarboxymaltose (500 mg jern) eller placebo, hvis serumferritin var <100 ng/ml eller 100 til 300 ng/ml med TSAT <20 %. Fordelen ved behandling med ferricarboxymaltose kontra placebo blev påvist med det primære effektmål, ændringen i 6 minutters gangtest (6MWT) fra baseline til uge 24 (33±11 meter, p = 0,002). Virkningen blev opretholdt gennem hele studiet til uge 52 (36±11 meter, p<0,001).

Studiet EFFECT-HF var et ikke-blindet (med blindet effektmålsevaluering), randomiseret studie med 2 arme, der sammenlignede ferricarboxymaltose (n = 86) med standardbehandling (n = 86) hos forsøgspersoner med kronisk hjertesvigt og jernmangel i en behandlingsperiode på 24 uger. På dag 1 og uge 6 (korrektionsfase) fik forsøgspersonerne enten ferricarboxymaltose i henhold til et forenklet doseringsskema, hvor baseline Hb og legemsvægt ved screening blev benyttet (se pkt. 4.2), eller standardbehandling. Ved uge 12 (vedligeholdelsesfase) modtog forsøgspersonerne ferricarboxymaltose (500 mg jern) eller standardbehandling, hvis serumferritin var <100 ng/ml eller 100–300 ng/ml og TSAT <20 %. Fordelen ved behandling med ferricarboxymaltose kontra standardbehandling blev påvist med det primære effektmål, ændringen i vægt-justeret maksimal VO2 fra baseline til uge 24 (LS gennemsnit 1,04 ±0,44, p = 0,02).

*Nefrologi*

*Hæmodialyseafhængig kronisk nyresygdom*

Studiet VIT-IV-CL-015 var et åbent, randomiseret parallelgruppestudie, som sammenlignede ferricarboxymaltose (n = 97) med jernsukrose (n = 86) hos forsøgspersoner med jernmangelanæmi, som var i hæmodialyse. Forsøgspersonerne fik ferricarboxymaltose eller jernsukrose 2-3 gange pr. uge i enkeltdoser med 200 mg jern direkte i dialysen, indtil den individuelt beregnede kumulative jerndosis var nået (gennemsnitlig kumulativ dosis af jern som ferricarboxymaltose: 1.700 mg). Det primære effektmål var procenten af forsøgspersoner, som opnåede en stigning i Hb på ≥1,0 g/dl 4 uger efter baseline. 4 uger efter baseline responderede 44,1 % på behandling med ferricarboxymaltose (en Hb-stigning på ≥1,0 g/dl) sammenlignet med 35,3 % for jernsukrose (p = 0,2254).

*Ikkedialyseafhængig kronisk nyresygdom*

Studie 1VIT04004 var et åbent, randomiseret aktivkontrolleret studie, som evaluerede sikkerhed og virkning af ferricarboxymaltose (n = 147) kontra oralt jern (n = 103). Forsøgspersonerne i ferricarboxymaltosegruppen fik 1.000 mg jern ved baseline og 500 mg jern på dag 14 og 28, hvis TSAT var <30 % og serumferritin var <500 ng/ml ved de respektive besøg. Forsøgspersonerne i armen med oralt jern fik 65 mg jern tre gange dagligt som jernsulfat fra baseline til dag 56. Forsøgspersonerne blev fulgt indtil dag 56. Det primære effektmål var procenten af forsøgspersoner, som opnåede en stigning i Hb på ≥1,0 g/dl på et tidspunkt mellem baseline og studiets afslutning eller interventions­tidspunktet. Dette blev opnået af 60,54 % af de forsøgspersoner, som fik ferricarboxymaltose, kontra 34,7 % af forsøgspersonerne i gruppen, der fik oralt jern (p<0,001). Den gennemsnitlige hæmoglobinændring til dag 56/studiets afslutning var 1,0 g/dl i ferricarboxymaltose gruppen og 0,7 g/dl i gruppen, der fik oralt jern (p = 0,034, 95 % CI: 0,0; 0,7).

*Gastroenterologi*

*Inflammatorisk tarmsygdom*

Studiet VIT-IV-CL-008 var et randomiseret, åbent studie, som sammenlignede virkningen af ferricarboxymaltose kontra oralt jernsulfat med henblik på reduktion af jernmangelanæmi hos forsøgspersoner med inflammatorisk tarmsygdom (IBD). Forsøgspersonerne fik enten ferricarboxymaltose (n = 111) i enkeltdoser på op til 1.000 mg jern en gang ugentligt, indtil den individuelt beregnede jerndosis (ifølge Ganzonis formel) blev nået (gennemsnitlig kumulativ jerndosis: 1.490 mg), eller 100 mg jern to gange dagligt som jernsulfat (n = 49) i 12 uger. Forsøgspersoner, som fik ferricarboxymaltose, viste en gennemsnitlig stigning i Hb fra baseline til uge 12 på 3,83 g/dl, hvilket var noninferiort i forhold til 12 ugers behandling med jernsulfat to gange dagligt (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Studiet FER-IBD-07-COR var et randomiseret, åbent studie, som sammenlignede virkningen af ferricarboxymaltose kontra jernsukrose hos forsøgspersoner med remitterende eller mild IBD. De forsøgspersoner, som fik ferricarboxymaltose, fik doser ifølge et forenklet doseringsskema, hvor baseline-Hb og legemsvægt blev benyttet (se punkt 4.2), i enkeltdoser på op til 1.000 mg jern, mens de forsøgspersoner, som fik jernsukrose, fik jerndoser, som var beregnet individuelt med Ganzonis formel, i doser på 200 mg jern, indtil den kumulative jerndosis blev nået. Forsøgspersonerne blev fulgt i 12 uger. 65,8 % af de forsøgspersoner, som fik ferricarboxymaltose (n = 240; gennemsnitlig kumulativ jerndosis: 1.414 mg) kontra 53,6 %, som fik jernsukrose (n = 235, gennemsnitlig kumulativ dosis 1.207 mg, p = 0,004), havde responderet ved uge 12 (defineret som Hb-stigning ≥2 g/dl). 83,8 % af de ferricarboxymaltosebehandlede forsøgspersoner kontra 75,9 % af de jernsukrosebehandlede forsøgspersoner opnåede en Hb-stigning ≥2 g/dl eller havde Hb inden for de normale grænseværdier ved uge 12 (p = 0,019).

*Kvinders helbred*

*Post partum*

Studiet VIT-IV-CL-009 var et randomiseret, åbent noninferioritetsstudie, som sammenlignede virkningen af ferricarboxymaltose (n = 227) kontra jernsulfat (n = 117) hos kvinder, som led af post partum-anæmi. Forsøgspersonerne fik enten ferricarboxymaltose i enkeltdoser på op til 1.000 mg jern, indtil deres individuelt beregnede kumulative jerndosis (ifølge Ganzonis formel) blev nået, eller 100 mg jern som oralt jernsulfat to gange dagligt i 12 uger. Forsøgspersonerne blev fulgt i 12 uger. Den gennemsnitlige ændring i Hb fra baseline til uge 12 var 3,37 g/dl i ferricarboxy­maltosegruppen (n = 179, gennemsnitlig kumulativ jerndosis: 1.347 mg) kontra 3,29 g/dl i jernsulfatgruppen (n = 89), hvilket viste noninferioritet mellem behandlingerne.

*Graviditet*

Intravenøs medicin indeholdende jern bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Behandling med ferricarboxymaltose bør begrænses til det andet og tredje trimester, hvis fordelen vurderes at opveje den potentielle risiko for både moder og foster, se pkt. 4.6.

Der er begrænsede sikkerhedsdata fra gravide kvinder i studiet FER-­ASAP­-2009-­01, som var et randomiseret, åbent studie, der sammenlignede ferricarboxymaltose (n = 121) kontra oral jernsulfat (n = 115) hos gravide kvinder i andet og tredje trimester med jernmangelanæmi i en behandlingsperiode på 12 uger. Forsøgspersoner fik ferricarboxymaltose i kumulative doser på 1.000 mg eller 1.500 mg jern (gennemsnitlig kumulativ dosis: 1029 mg jern) baseret på Hb og legemsvægt ved screening, eller 100 mg oralt jern to gange dagligt i 12 uger. Forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger var stort set ens hos de kvinder, der blev behandlet med ferricarboxymaltose, og de kvinder, der blev behandlet med oralt jern (11,4 % i gruppen, der fik ferricarboxymaltose, 15,3 % i gruppen, der fik oralt jern). De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger var kvalme, smerter i den øverste del af maven og hovedpine. Såvel Apgar-score som jernparametre for nyfødte var stort set ens mellem behandlingsgrupperne.

*Pædiatrisk population*

Unge i alderen 14 og ældre blev inkluderet i 4 studier, der blev udført hos voksne. Yderligere blev der udført pædiatriske studier hos børn og unge i alderen 1 til 17 år, der havde jernmangelanæmi. De mest almindelige sygdomsårsager for jernmangelanæmi var mave-tarmsygdomme (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, *Helicobacter pylori* gastritis, cøliaki) og kraftig uterinblødning.

I et prospektivt farmakokinetisk/farmakodynamisk fase 2-studie (1VIT13036) blev 35 børn med en medianalder på 9,8 år (interval: 1,5-17,5 år) behandlet i to konsekutive dosiskohorter med en enkelt dosis ferricarboxymaltose på 7,5 mg jern/kg legemsvægt (n = 16) eller ferricarboxymaltose på 15 mg jern/kg legemsvægt (n = 19) med en maksimal dosis på 750 mg jern. Hb, ferritin og TSAT blev øget afhængig af dosis. På dag 35 efter injektion var den gennemsnitlige (SD) stigning i Hb 1,9 (1,38) g/dl med ferricarboxymaltose 7,5 mg jern/kg og 2,8 (1,15) g/dl med ferricarboxymaltose 15 mg jern/kg. Se også pkt. 4.8.

I et prospektivt, åben, parallelgruppe, fase 3-studie (1VIT17044) blev ferricarboxymaltose effektivitet og sikkerhed sammenlignet med oral jernbehandling. 40 børn med en medianalder på 14,5 år (interval: 1 til 17 år) blev behandlet med 2 doser ferricarboxymaltose 15 mg jern/kg legemsvægt med et 7-dages interval (maksimal enkeltdosis på 750 mg), og 39 børn med en medianalder på 14,0 år (interval: 1 til 17 år) blev behandlet med oralt jernsulfat i 28 dage. Der blev observeret lignende stigninger i Hb efter både behandling med ferricarboxymaltose og behandling med oralt jernsulfat. Stigningen i Hb fra baseline til dag 35 (LS gennemsnit [95 % CI] var 2,22 [1,69; 2,75] g/dl efter ferricarboxymaltose og 1,92 [1,43; 2,41] g/dl efter oral jernsulfat. I alt opnåede 87,5 % af patienterne i den intravenøse jerngruppe en stigning i Hb på >1 g/dl ved studiets afslutning. Stigningen i ferritin og TSAT, som blev brugt til at måle mætningen af jerndepoterne, var højere efter behandling med ferricarboxymaltose sammenlignet med behandling med oralt jernsulfat, med en stigning i ferritin fra baseline til dag 35 (LS gennemsnit [95 % CI] på 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml efter ferricarboxymaltose og 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml efter oralt jernsulfat. Den tilsvarende stigning i TSAT var henholdsvis 24,3 [19,19; 29,41] % og 8,7 [3,70; 13,63] %. Se også pkt. 4.8.

**Overvågning af ferritin efter substitutionsterapi**

Der er begrænsede data fra forsøget VIT-IV-CL-008, hvilket påviser, at ferritin-niveauer falder hurtigt 2-4 uger efter substitution og derefter langsommere. De gennemsnitlige ferritin-niveauer faldt ikke til niveauer, hvor behandling kunne overvejes i løbet af de 12 opfølgende uger efter forsøget. De tilgængelige data indikerer således ikke tydeligt det optimale tidspunkt til at teste for ferritin igen. Bedømmelse af ferritin-niveauer mindre end 4 uger efter substitutionsterapien synes dog at være for tidligt. Det anbefales således, at yderligere genbedømmelse skal udføres af klinikeren baseret på den enkelte patients sygdom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Positron-emissionstomografi (PET) viste, at 59Fe og 52Fe fra ferricarboxymaltose blev hurtigt elimineret fra blodet, overført til knoglemarven, og deponeret i leveren og milten.

Efter indgift af en enkelt dosis ferricarboxymaltose på 100 til 1.000 mg jern til forsøgspersoner med jernmangel, opnåedes maksimale totale serumjernkoncentrationer på 37 µg/ml op til 333 µg/ml efter henholdsvis 15 minutter til 1,21 timer. Det centrale rums volumen svarer godt til plasmavolumen (ca. 3 liter).

Elimination

Det injicerede eller infunderede jern forsvandt hurtigt fra plasma. Den terminale halveringstid varierede fra 7 timer op til 12 timer, middeltilstedeværelsestiden (MRT) fra 11 timer op til 18 timer. Den renale elimination af jern var ubetydelig.

Pædiatrisk population

Ferricarboxymaltoses farmakokinetiske egenskaber ved en dosis på 15 mg jern/kg er sammenlignelig med dem for voksne patienter med jernmangel. Serumjern blev øget proportionelt med dosen efter en enkelt dosis på 7,5 mg jern/kg eller 15 mg jern/kg. Efter en enkelt dosis ferricarboxymaltose på 15 mg jern/kg legemsvægt (maks. 750 mg) blev en gennemsnitlig maksimal total serumjernværdi på 310 µg/ml målt efter 1,12 timer. Den terminale halveringstid var 9,8 timer, og baseret på populationens farmakokinetiske analyse, var fordelingsvolumen estimeret til 0,42 til 3,14 l. Baseret på modelbaserede simuleringer havde pædiatriske patienter typisk lavere systemisk eksponering (lavere AUC0-72 timer) sammenlignet med de voksne (median pr. aldersgruppe: 3.340 µg×t/ml (1 til 2 år), 4.110 µg×t/ml (3 til 12 år), 4.740 µg×t/ml (13 til 17 år), 8.864 µg×t/ml (voksne)).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker, baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet af gentagne doser og genotoksicitet. Non-kliniske forsøg tyder på, at jern, der er frigivet fra ferricarboxymaltose, krydser den placentare barriere og udskilles i mælken i begrænsede, kontrollerede mængder.
I reproduktionstoksikologiske studier, hvor der blev anvendt kaniner med fyldte jerndepoter, var ferricarboxymaltose forbundet med mindre skeletabnormiteter hos fosteret. I et fertilitetsforsøg med rotter var der ingen påvirkning af fertiliteten hverken hos han- eller hundyr. Der er ikke udført langtidsforsøg på dyr med henblik på at vurdere ferricarboxymaltoses carcinogene potentiale. Der er ikke blevet observeret tegn på allergisk eller immunotoksisk potentiale ved ferricarboxymaltose. En kontrolleret in-vivo test viste ingen krydsreaktivitet af ferricarboxymaltose med anti-dextran antistoffer. Der blev ikke observeret lokal irritation eller intolerans efter intravenøs indgift.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (E507) (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra dem, der er anført under pkt. 6.6.

Man har ikke viden om forligeligheden med andre beholdere end polypropylen, polyethylen og glas.

**6.3 Opbevaringstid**

*Uåbnet beholder:*

2 år.

*Opbevaringstid efter første åbning af beholderen:*

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 7 dage ved stuetemperatur (20-25 °C).

Præparater til parenteral administration skal fra et mikrobiologisk synspunkt indgives umiddelbart.

Hvis præparatet ikke anvendes straks er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold. Lægemidlet skal administreres under kontrollerede og validerede sterile forhold.

*Opbevaringstid i polyethylenbeholdere (efter fortynding med steril 0,9 % m/V natriumkloridopløsning):*

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved stuetemperatur (20-25 °C) ved koncentrationer på 2 mg/ml, 4 mg/ml og 5 mg/ml.

Præparater til parenteral administration skal fra et mikrobiologisk synspunkt indgives umiddelbart.

Hvis præparatet ikke anvendes straks er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold, hvilket normalt ikke er længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede sterile forhold.

*Holdbarhed i polypropylensprøjte (ufortyndet):*

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 24 timer ved stuetemperatur (20-25 °C).

Produktet skal fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes med det samme. Hvis præparatet ikke anvendes straks er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og -forhold, hvilket normalt ikke er længere end 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede sterile forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding eller anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Xabogard leveres i et hætteglas (type I glas) med en prop (grå bromobutylgummi) og aluminiumshætte:

- 2 ml dispersion indeholdende 100 mg jern. Pakningsstørrelser 1, 2 eller 5 hætteglas.

- 10 ml dispersion indeholdende 500 mg jern. Pakningsstørrelser 1, 2 eller 5 hætteglas

- 20 ml dispersion indeholdende 1.000 mg jern. Pakningsstørrelse 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inspicér hætteglas visuelt for bundfald og beskadigelse inden brug. Anvend kun dem, der indeholder homogen dispersion uden bundfald.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Xabogard må kun blandes med steril 0,9 % m/V natriumkloridopløsning. Der må ikke anvendes andre intravenøse fortyndingsopløsninger og terapeutiske stoffer, da der er mulighed for udfældning og/eller interaktion. Se pkt. 4.2 angående fortyndingsvejledning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

73249

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-