

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ferric carboxymaltose Sandoz 50 mg de fer/ml dispersion injectable/pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de dispersion contient 50 mg de fer (sous forme de carboxymaltose ferrique).  
Chaque flacon de 2 ml contient 100 mg de fer (sous forme de carboxymaltose ferrique).  
Chaque flacon de 10 ml contient 500 mg de fer (sous forme de carboxymaltose ferrique).  
Chaque flacon de 20 ml contient 1 000 mg de fer (sous forme de carboxymaltose ferrique).

Excipient(s) à effet notoire :

Un ml de dispersion contient jusqu'à 5,9 mg (0,26 mmol) de sodium, voir rubrique 4.4.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable/pour perfusion.  
Solution aqueuse, non transparente, de couleur brun foncé.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Ferric carboxymaltose Sandoz est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque (voir rubrique 5.1) :

- les préparations orales de fer ne sont pas efficaces.
- les préparations orales de fer ne peuvent pas être utilisées.
- il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement.

Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de Ferric carboxymaltose Sandoz.

Ferric carboxymaltose Sandoz doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Ferric carboxymaltose Sandoz (voir rubrique 4.4).

## Posologie

La posologie de Ferric carboxymaltose Sandoz est déterminée en plusieurs étapes : [1] détermination des besoins individuels en fer, [2] calcul de la ou des doses de fer à administrer [3] examens de contrôle après la supplémentation en fer. Ces étapes sont décrites ci-dessous :

### *Etape 1 : Détermination des besoins en fer*

Les besoins individuels en fer à supplémenter avec Ferric carboxymaltose Sandoz sont déterminés à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (Hb) du patient. Se reporter au Tableau 1 pour déterminer les besoins totaux en fer. 2 doses peuvent être nécessaires pour combler les besoins totaux en fer, voir l'étape 2 pour les doses individuelles maximales de fer.

La carence martiale doit être confirmée par des examens biologiques, comme indiqué à la rubrique 4.1.

**Tableau 1 : Détermination des besoins totaux en fer**

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	mmol/l	inférieur à 35 kg	de 35 kg à < 70 kg	70 kg et plus
< 10	< 6,2	30 mg/kg de poids corporel	1 500 mg	2 000 mg
10 à < 14	6,2 à < 8,7	15 mg/kg de poids corporel	1 000 mg	1 500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg de poids corporel	500 mg	500 mg

### *Etape 2 : Calcul de la ou des doses individuelles maximales de fer à administrer*

La ou les doses appropriées de Ferric carboxymaltose Sandoz, basées sur les besoins totaux en fer déterminés, doivent être administrées en tenant compte des points suivants :

#### Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus

Une administration unique de Ferric carboxymaltose Sandoz ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par injection intraveineuse) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par perfusion intraveineuse)
- 1 000 mg de fer (20 ml de Ferric carboxymaltose Sandoz)

La dose cumulée maximale recommandée de Ferric carboxymaltose Sandoz est de 1 000 mg de fer (20 ml de Ferric carboxymaltose Sandoz) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose.

#### Enfants et adolescents âgés de 1 à 13 ans

Une administration unique de Ferric carboxymaltose Sandoz ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel
- 750 mg de fer (15 ml de Ferric carboxymaltose Sandoz)

La dose cumulée maximale recommandée de Ferric carboxymaltose Sandoz est de 750 mg de fer (15 ml de Ferric carboxymaltose Sandoz) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose.

### *Etape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer*

Le clinicien doit procéder à la réévaluation en fonction de l'état du patient individuel. Le taux d'Hb doit être réévalué au moins 4 semaines après la dernière administration de Ferric carboxymaltose Sandoz afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. Si le patient nécessite une nouvelle supplémentation en fer, les besoins en fer doivent être recalculés (voir étape 1).

### *Enfants âgés de moins d'un an*

L'efficacité et la sécurité de Ferric carboxymaltose Sandoz n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins d'un an. L'utilisation de Ferric carboxymaltose Sandoz n'est donc pas recommandée chez les enfants de cette tranche d'âge.

### *Patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés*

Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose quotidienne unique maximale de 200 mg de fer ne doit pas être dépassée chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (voir aussi rubrique 4.4).

L'efficacité et la sécurité de Ferric carboxymaltose Sandoz n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse. L'utilisation de Ferric carboxymaltose Sandoz n'est donc pas recommandée chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse.

### Mode d'administration

Ferric carboxymaltose Sandoz doit être exclusivement administré par voie intraveineuse :

- par injection, ou
- par perfusion, ou
- directement non dilué dans la ligne veineuse du dialyseur pendant une séance d'hémodialyse.

Ferric carboxymaltose Sandoz ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

### *Injection intraveineuse*

Ferric carboxymaltose Sandoz peut être administré en injection intraveineuse, sans dilution préalable. Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1 000 mg de fer. Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer. Les vitesses d'administration sont présentées dans le Tableau 2 :

**Tableau 2 : Vitesses d'administration de Ferric carboxymaltose Sandoz par injection intraveineuse**

<b>Volume de Ferric carboxymaltose Sandoz requis</b>	<b>Dose de fer équivalente</b>	<b>Vitesse d'administration/Durée minimale d'administration</b>
2 à 4 ml	100 à 200 mg	Pas de durée minimale prescrite
> 4 à 10 ml	> 200 à 500 mg	100 mg de fer/min
> 10 à 20 ml	> 500 à 1 000 mg	15 minutes

### *Perfusion intraveineuse*

Ferric carboxymaltose Sandoz peut être administré par perfusion intraveineuse. Il doit dans ce cas être dilué. Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose unique maximale est de 20 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1 000 mg de fer. Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer.

Lors de la perfusion intraveineuse, Ferric carboxymaltose Sandoz doit exclusivement être dilué dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V, comme indiqué au Tableau 3. Remarque : pour des raisons de stabilité, Ferric carboxymaltose Sandoz ne doit pas être dilué à des concentrations inférieures à 2 mg de fer/ml (sans compter le volume de dispersion de carboxymaltose ferrique). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

**Tableau 3 : Schéma de dilution de Ferric carboxymaltose Sandoz pour perfusion intraveineuse**

<b>Volume de Ferric carboxymaltose Sandoz requis</b>	<b>Dose de fer équivalente</b>	<b>Quantité maximale de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V</b>	<b>Durée minimum d'administration</b>
2 à 4 ml	100 à 200 mg	50 ml	Pas de durée minimale prescrite
> 4 à 10 ml	> 200 à 500 mg	100 ml	6 minutes
> 10 à 20 ml	> 500 à 1 000 mg	250 ml	15 minutes

### 4.3 Contre-indications

L'utilisation de Ferric carboxymaltose Sandoz est contre-indiquée dans les cas de :

- hypersensibilité à la substance active, à Ferric carboxymaltose Sandoz ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale.
- anémie non liée à une carence martiale, comme une autre anémie microcytaire.
- signe de surcharge martiale ou troubles d'utilisation du fer.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### *Réactions d'hypersensibilité*

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées également chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité ayant progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

Ferric carboxymaltose Sandoz doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Chaque patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Ferric carboxymaltose Sandoz. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1:1 000). Un traitement complémentaire par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

### *Ostéomalacie hypophosphatémique*

Une hypophosphatémie symptomatique entraînant une ostéomalacie et des fractures nécessitant une intervention clinique, notamment une intervention chirurgicale, a été rapportée dans le cadre de la post-commercialisation. Les patients doivent être invités à consulter un médecin s'ils ressentent une aggravation de la fatigue avec des myalgies ou des douleurs osseuses.

Le phosphate sérique doit être surveillé chez les patients qui reçoivent plusieurs administrations à des doses plus élevées ou un traitement de longue durée, et chez ceux qui présentent des facteurs de risque existants d'hypophosphatémie. En cas d'hypophosphatémie persistante, le traitement par carboxymaltose ferrique doit être réévalué.

### *Insuffisance hépatique ou rénale*

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le fer par voie parentérale ne doit être administré qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer est à éviter chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique où la surcharge martiale constitue un facteur déclenchant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Une surveillance étroite du bilan martial est conseillée afin d'éviter toute surcharge martiale.

Il n'existe aucune donnée concernant la sécurité des patients hémodialysés présentant une insuffisance rénale chronique et qui reçoivent une dose unique de plus de 200 mg de fer.

### *Infection*

Le fer parentéral doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, d'asthme, d'eczéma ou d'allergies atypiques. Il est conseillé d'interrompre le traitement au Ferric carboxymaltose Sandoz chez les patients présentant une bactériémie. Aussi, chez les patients souffrant d'une infection chronique, une évaluation des bénéfices/risques doit être réalisée en tenant compte de la suppression de l'érythropoïèse.

### *Extravasation*

Il convient de prendre toutes les précautions pour éviter une extravasation lors de l'administration de Ferric carboxymaltose Sandoz. L'extravasation de Ferric carboxymaltose Sandoz au site d'administration peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune potentielle durable au site d'administration. En cas d'extravasation, l'administration de Ferric carboxymaltose Sandoz doit être interrompue immédiatement.

### *Excipients*

Un ml de Ferric carboxymaltose Sandoz non dilué contient jusqu'à 5,9 mg (0,26 mmol) de sodium.

Flacon avec 2 ml de dispersion : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Flacon avec 10 ml de dispersion : Ce médicament contient au maximum 59 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,95% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Flacon avec 20 ml de dispersion : Ce médicament contient au maximum 118 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,9% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

L'absorption de fer oral, administré de façon concomitante à des formulations parentérales de fer, est réduite. Par conséquent, si un traitement martial par voie orale s'avère nécessaire, un délai de 5 jours après la dernière administration de Ferric carboxymaltose Sandoz doit être respecté.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Ferric carboxymaltose Sandoz chez la femme enceinte (voir rubrique 5.1). Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de Ferric carboxymaltose Sandoz pendant la grossesse. Ferric carboxymaltose Sandoz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Dans bien des cas, une carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Ferric carboxymaltose Sandoz est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de préparations parentérales à base de fer. Elle est généralement transitoire et consécutive à une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif pendant l'administration intraveineuse de préparations parentérales à base de fer à une femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal montrent que le fer libéré par Ferric carboxymaltose Sandoz peut traverser la barrière placentaire et que son utilisation durant la grossesse peut avoir un impact sur le développement du squelette chez le fœtus (voir rubrique 5.3).

### Allaitement

Les études cliniques ont montré que le transfert du fer de Ferric carboxymaltose Sandoz dans le lait maternel était négligeable ( $\leq 1\%$ ).

Selon les quelques données disponibles chez les femmes allaitantes, il est peu probable que Ferric carboxymaltose Sandoz constitue un risque pour l'enfant allaité.

### Fertilité

On ne possède pas de données relatives à l'effet de Ferric carboxymaltose Sandoz sur la fertilité humaine. Dans des études chez l'animal, la fertilité était inchangée après un traitement par Ferric carboxymaltose Sandoz (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il n'est pas attendu d'impact de Ferric carboxymaltose Sandoz sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

Le tableau 4 présente les effets indésirables (ADR) rapportés durant les études cliniques au cours desquelles Ferric carboxymaltose Sandoz a été administré à  $> 9\ 000$  sujets (dont plus de 100 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans) ainsi que ceux issus de l'expérience après mise sur le marché (voir les notes en bas de tableau pour plus de détails).

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la nausée (qui survient chez 3,2 % des sujets), suivi des réactions au site d'injection/de perfusion, de l'hypophosphatémie, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des étourdissements et de l'hypertension. Les réactions au site d'injection/de perfusion sont composées d'effets indésirables signalés individuellement comme peu fréquents ou rares. Les réactions anaphylactiques (rares) constituent l'effet indésirable le plus grave ; des cas d'issue fatale ont été rapportés. Voir rubrique 4.4 pour plus de détails.

**Tableau 4 : Effets indésirables observés pendant les essais cliniques et au cours de l'expérience après mise sur le marché**

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Rare (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Fréquence indéterminée<sup>(1)</sup></b>
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité	Réactions anaphylactiques	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypophosphatémie			
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées, étourdissements	Paresthésie, dysgueusie		Perte de connaissance <sup>(1)</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>			Anxiété <sup>(2)</sup>	
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie		Syndrome de Kounis <sup>(1)</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	Bouffées vasomotrices, hypertension	Hypotension	Phlébite, syncope <sup>(2)</sup> , présyncope <sup>(2)</sup>	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée	Bronchospasme <sup>(2)</sup>	
<b>Affections gastrointestinales</b>	Nausées	Vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée	Flatulences	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Prurit, urticaire, érythème, éruption cutanée <sup>(3)</sup>	Angioedème <sup>(2)</sup> , pâleur <sup>(2)</sup> , décoloration cutanée à distance <sup>(2)</sup>	Œdème facial <sup>(1)</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>		Myalgie, douleurs dorsales, arthralgie, extrémités douloureuses, spasmes musculaires		Ostéomalacie hypophosphatémique <sup>(1)</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Réactions au point d'injection/de perfusion <sup>(4)</sup>	Pyrexie, fatigue, douleur thoracique, œdème périphérique, frissons, malaise	Syndrome grippal (qui peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection) <sup>(2)</sup>	
<b>Investigations</b>		Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gammaglutamyl-transférase, élévation du lactate		

		déshydrogénase sanguine, élévation du taux de phosphatase alcaline dans le sang		
--	--	---	--	--

1 Effets indésirables exclusivement signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché, considérés comme rares.

2 Effets indésirables signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché également observés lors des essais cliniques.

3 Inclut les termes préférentiels suivants : éruption cutanée (l'effet indésirable individuel est déterminée comme « peu fréquent ») et éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse (les effets indésirables individuels sont déterminées comme « rare »).

4 Inclut, de façon non exhaustive, les termes préférentiels suivants : douleur, hématome, décoloration, extravasation, irritation, réaction au site d'injection/de perfusion (les effets indésirables individuels sont déterminées comme « peu fréquent ») et paresthésie au site d'injection/de perfusion (l'effet indésirable individuel est déterminée comme « rare »).

Remarque : ADR = Adverse drug reaction (effet indésirable).

#### Population pédiatrique

Le profil de sécurité des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans est comparable à celui des adultes. 110 patients pédiatriques ont reçu Ferric carboxymaltose Sandoz au cours de 7 études cliniques. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets indésirables non graves rapportés étaient les suivants : hypophosphatémie (n = 5), urticaire (n = 5), réactions au site d'injection/de perfusion (n = 4), douleurs abdominales (n = 2), bouffées vasomotrices (n = 2), céphalées (n = 2), pyrexie (n = 2), enzymes hépatiques augmentées (n = 2) et éruption cutanée (n = 2). Constipation, gastrite, hypertension, prurit et soif n'ont été rapportés qu'une seule fois.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9 Surdosage**

L'administration de quantités de Ferric carboxymaltose Sandoz dépassant la quantité nécessaire pour corriger la carence martiale au moment de l'administration peut conduire à une accumulation de fer dans les sites de stockage et finalement à une hémossidérose. La surveillance des paramètres martiaux comme la ferritine sérique et la saturation de la transferrine (TSAT) peut contribuer à détecter une accumulation de fer. Si une accumulation de fer se produit, il convient de traiter selon les normes de la pratique médicale, par exemple d'envisager l'utilisation d'un chélateur du fer.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fer trivalent, formulation parentérale, code ATC : B03AC

La dispersion injectable/pour perfusion Ferric carboxymaltose Sandoz est une solution colloïdale de fer sous forme de complexe de carboxymaltose ferrique.

Ce complexe est conçu pour délivrer, de manière contrôlée, le fer utilisable aux protéines de l'organisme assurant le transport et le stockage du fer (respectivement la transferrine et la ferritine).

Après 24 jours, l'utilisation par les globules rouges des sujets souffrant d'une carence martiale (CM) est de 91 % à 99 % du  $^{59}\text{Fe}$  issu de carboxymaltose ferrique radiomarqué et de 61 % à 84 % pour les sujets atteints d'une anémie d'origine rénale.

Le traitement par carboxymaltose ferrique a induit une augmentation de la numération réticulocytaire, des taux sériques de ferritine et des taux de TSAT pour atteindre des valeurs normales.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de carboxymaltose ferrique ont été étudiées dans différents cadres thérapeutiques nécessitant l'administration de fer en intraveineuse pour corriger la carence martiale. Les principales études sont décrites plus en détail ci-dessous.

#### Cardiologie

##### *Insuffisance cardiaque chronique*

L'étude CONFIRM-HF est une étude randomisée en double aveugle à deux groupes parallèles comparant carboxymaltose ferrique (n = 150) par rapport à un placebo (n = 151) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique et de carence en fer pendant une période de traitement de 52 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets ont reçu soit carboxymaltose ferrique conformément à une grille de dosage simplifiée en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection (voir rubrique 4.2), soit un placebo, soit aucune dose. Aux semaines 12, 24 et 36 (phase d'entretien), les sujets ont reçu une dose de carboxymaltose ferrique (500 mg de fer) ou de placebo si le taux de ferritine sérique était < 100 ng/ml ou compris entre 100-300 ng/ml avec un taux de TSAT < 20 %. Le bénéfice apporté par le traitement à base de carboxymaltose ferrique par rapport au placebo a été démontré avec le critère principal d'efficacité, le changement observé lors du test de marche de 6 minutes (6MWT) entre l'inclusion et la semaine 24 ( $33 \pm 11$  mètres,  $p = 0,002$ ). Cet effet a persisté au cours de l'étude jusqu'à la semaine 52 ( $36 \pm 11$  mètres,  $p < 0,001$ ).

L'étude EFFECT-HF est une étude ouverte (avec évaluation des critères en aveugle), randomisée, à deux groupes parallèles, comparant carboxymaltose ferrique (n = 86) au traitement standard (n = 86) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique et de carence en fer pendant une période de traitement de 24 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets ont reçu soit carboxymaltose ferrique conformément à une grille de dosage simplifiée en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection (voir rubrique 4.2), soit le traitement standard. À la semaine 12 (phase d'entretien), les sujets ont reçu une dose de carboxymaltose ferrique (500 mg de fer) ou le traitement standard si le taux de ferritine sérique était < 100 ng/ml ou compris entre 100-300 ng/ml avec un taux de TSAT < 20 %. Le bénéfice apporté par le traitement à base de carboxymaltose ferrique par rapport au traitement standard a été démontré avec le critère principal d'efficacité, la variation de la  $\text{VO}_2$  maximale corrigée en fonction du poids entre l'inclusion et la semaine 24 (moyenne des moindres carrés  $1,04 \pm 0,44$ ,  $p = 0,02$ ).

## Néphrologie

### *Néphropathie chronique avec dépendance à l'hémodialyse*

L'étude VIT-IV-CL-015 est une étude randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité de carboxymaltose ferrique (n = 97) à celle de l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 86) dans des groupes parallèles de sujets ayant une anémie ferriprive au stade de la dialyse. Les sujets recevaient du carboxymaltose ferrique ou de l'hydroxyde ferrique saccharose 2 à 3 fois par semaine en doses uniques de 200 mg de fer directement dans le dialyseur jusqu'à atteinte de la dose cumulée de fer calculée pour chaque sujet (dose cumulée moyenne de fer sous forme de carboxymaltose ferrique : 1 700 mg). Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets ayant une amélioration du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl 4 semaines après le début de l'étude. Quatre semaines après le début de l'étude, 44,1 % des patients ont réagi favorablement au traitement à base de carboxymaltose ferrique (c.-à-d. une augmentation du taux d'Hb  $\geq$  1,0 g/dl) contre 35,3 % pour le groupe recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose (p = 0,2254).

### *Néphropathie chronique sans dépendance à l'hémodialyse*

L'étude 1VIT04004 est une étude ouverte randomisée et contrôlée par médicament actif évaluant la sécurité et l'efficacité de carboxymaltose ferrique (n = 147) par rapport au fer par voie orale (n = 103). Les sujets du groupe traité à base de carboxymaltose ferrique ont reçu 1 000 mg de fer au début de l'étude, puis 500 mg de fer le 14e et le 28e jour si la saturation de la transferrine est  $<$  30 % et la ferritine sérique était  $<$  500 ng/ml lors des visites respectives. Les sujets du groupe traité à base de fer par voie orale ont reçu 65 mg de fer trois fois par jour sous forme de sulfate de fer pendant 56 jours. Les sujets ont été suivis pendant 56 jours. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets avec une augmentation du taux d'Hb  $\geq$  1,0 g/dl à tout moment entre le début et la fin de l'étude, ou pendant la durée de l'intervention. Ce résultat a été obtenu par 60,54 % des sujets du groupe carboxymaltose ferrique contre 34,7 % des sujets du groupe fer oral (p  $<$  0,001). La variation moyenne du taux d'hémoglobine au 56e jour/à la fin de l'étude était de 1,0 g/dl dans le groupe carboxymaltose ferrique contre 0,7 g/dl dans le groupe fer oral (p = 0,034, IC à 95 % : 0,0 ; 0,7).

## Gastroentérologie

### *Maladie inflammatoire de l'intestin*

L'étude VIT-IV-CL-008 est une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité de carboxymaltose ferrique par rapport au sulfate de fer oral pour la réduction de l'anémie liée à une CM chez les sujets souffrants de maladie inflammatoire de l'intestin (MII). Les sujets ont reçu soit carboxymaltose ferrique (n = 111) en dose unique de 1 000 mg de fer maximum une fois par semaine jusqu'à atteinte de la dose de fer calculée (selon la formule de Ganzoli) pour chaque sujet (dose moyenne cumulée de fer : 1 490 mg), ou 100 mg de fer sous forme de sulfate de fer deux fois par jour (n = 49) pendant 12 semaines. Cette étude montre que les sujets recevant carboxymaltose ferrique présentaient une augmentation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines de 3,83 g/dl non-inférieure à un traitement par du sulfate de fer deux fois par jour à 12 semaines (3,75 g/dl, p = 0,8016).

L'étude FER-IBD-07-COR était une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité de carboxymaltose ferrique par rapport à l'hydroxyde ferrique saccharose chez des sujets souffrant de MII en rémission ou légère. Les doses des sujets recevant carboxymaltose ferrique ont été définies selon une grille de dosage simplifiée en utilisant le taux d'Hb au début de l'étude et le poids corporel du sujet (voir rubrique 4.2) ; elles étaient administrées en doses uniques de 1 000 mg de fer maximum alors que les sujets recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose ont reçu des doses conformes aux doses de fer calculées selon la formule de Ganzoli pour chaque sujet à raison de 200 mg de fer jusqu'à la dose cumulée de fer soit atteinte. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. 65,8 % des sujets recevant carboxymaltose ferrique (n = 240 ; dose moyenne cumulée de fer : 1 414 mg) contre 53,6 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 235 ; dose moyenne cumulée de fer : 1 207 mg ; p = 0,004) ont répondu après

12 semaines (défini comme une augmentation du taux d'Hb  $\geq 2$  g/dl). 83,8 % des sujets traités à base de carboxymaltose ferrique contre 75,9 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose ont atteint une augmentation du taux d'Hb  $\geq 2$  g/dl ou avaient un taux d'Hb normal après 12 semaines ( $p = 0,019$ ).

### Santé des femmes

#### *Post-partum*

L'étude VIT-IV-CL-009 était une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte comparant l'efficacité de carboxymaltose ferrique ( $n = 227$ ) au sulfate de fer ( $n = 117$ ) chez les femmes souffrant d'anémie post-partum.

Les sujets ont reçu soit carboxymaltose ferrique en dose unique de 1 000 mg de fer maximum jusqu'à atteinte de la dose de fer cumulée calculée (selon la formule de Ganzoli) pour chaque sujet, soit 100 mg de fer sous forme de sulfate de fer par voie orale deux fois par jour pendant 12 semaines. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. La variation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines était de 3,37 g/dl chez le groupe recevant carboxymaltose ferrique ( $n = 179$ ; dose cumulée moyenne de fer : 1 347 mg) contre 3,29 g/dl dans le groupe recevant du sulfate de fer ( $n = 89$ ), démontrant ainsi la non-infériorité entre les deux traitements

#### *Grossesse*

Les préparations de fer pour administration intraveineuse ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Le traitement à base de carboxymaltose ferrique doit être limité aux deuxième et troisième trimestres de grossesse si l'effet bénéfique est supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, voir rubrique 4.6.

Des données limitées relatives à la sécurité du médicament chez les femmes enceintes sont disponibles dans l'étude FER-ASAP-2009-01, une étude ouverte et randomisée comparant carboxymaltose ferrique ( $n = 121$ ) au sulfate ferrique oral ( $n = 115$ ) chez des femmes enceintes atteintes d'une anémie induite par une carence en fer durant les deuxième et troisième trimestres pendant une période de traitement de 12 semaines. Les sujets recevaient carboxymaltose ferrique sous forme de doses cumulatives de 1 000 mg ou 1 500 mg de fer (dose cumulative moyenne : 1 029 mg de fer) en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection, ou 100 mg sous forme de thérapie orale de fer deux fois par jour pendant 12 semaines. L'incidence d'effets indésirables liés au traitement était semblable pour les femmes traitées par carboxymaltose ferrique et celles traitées par administration orale de fer (11,4 % pour le groupe traité par carboxymaltose ferrique ; 15,3 % pour le groupe traité par administration orale de fer). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés étaient les nausées, les douleurs abdominales hautes et les maux de tête. Le score d'Apgar et les paramètres martiaux des nouveau-nés étaient identiques pour les deux groupes de traitement.

#### *Population pédiatrique*

Des adolescents âgés de 14 ans ou plus ont été inclus dans 4 études menées chez des adultes. En outre, des études pédiatriques ont été menées chez des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans souffrant d'anémie ferriprive. Les étiologies les plus fréquentes de l'anémie ferriprive étaient les maladies gastro-intestinales (par ex., maladie inflammatoire de l'intestin, gastrite à *Helicobacter pylori*, maladie cœliaque) et les saignements utérins abondants.

Au cours d'une étude prospective pharmacocinétique/pharmacodynamique de phase II (1VIT13036), 35 enfants d'un âge médian de 9,8 ans (intervalle : 1,5-17,5 ans) ont été traités dans 2 cohortes de doses consécutives avec des doses uniques de Ferric carboxymaltose Sandoz 7,5 mg de fer/kg de poids corporel ( $n = 16$ ) ou de Ferric carboxymaltose Sandoz 15 mg de fer/kg de poids corporel ( $n = 19$ ), à une dose maximale de 750 mg de fer. L'Hb, la ferritine et la TSAT ont augmenté de manière dose-dépendante. Au Jour 35 après l'injection, l'augmentation moyenne (ET) de l'Hb était de 1,9 (1,38) g/dl avec Ferric

carboxymaltose Sandoz 7,5 mg de fer/kg et de 2,8 (1,15) g/dl avec Ferric carboxymaltose Sandoz 15 mg de fer/kg. Voir également rubrique 4.8.

Au cours d'une étude prospective, en ouvert, en groupes parallèles, de phase III (1VIT17044), l'efficacité et la sécurité de Ferric carboxymaltose Sandoz ont été comparées à celles d'un traitement ferrique oral. 40 enfants d'un âge médian de 14,5 ans (intervalle : 1 à 17 ans) ont été traités par 2 doses de Ferric carboxymaltose Sandoz 15 mg de fer/kg de poids corporel à 7 jours d'intervalle (dose unique maximale de 750 mg) et 39 enfants d'un âge médian de 14,0 ans (intervalle : 1 à 17 ans) ont été traités par sulfate ferrique oral pendant 28 jours. Une augmentation similaire de l'Hb a été observée après le traitement par Ferric carboxymaltose Sandoz et le traitement par sulfate ferrique oral. L'augmentation de l'Hb entre l'inclusion et le Jour 35 (moyenne des moindres carrés [IC à 95 %]) était de 2,22 [1,69 ; 2,75] g/dl après Ferric carboxymaltose Sandoz et de 1,92 [1,43 ; 2,41] g/dl après le sulfate ferrique oral. Au total, 87,5 % des patients du groupe recevant du fer par voie intraveineuse ont obtenu une augmentation de l'Hb > 1 g/dl à la fin de l'étude. L'augmentation de la ferritine et de la TSAT, utilisée comme mesure de la reconstitution des réserves de fer, a été plus élevée après le traitement par Ferric carboxymaltose Sandoz qu'après le traitement par sulfate ferrique oral, avec une augmentation de la ferritine entre l'inclusion et le Jour 35 (moyenne des moindres carrés [IC à 95 %]) de 132,1 [105,44 ; 158,76] ng/ml après Ferric carboxymaltose Sandoz et de 11,0 [-15,62 ; 37,65] ng/ml après le sulfate ferrique oral. L'augmentation correspondante de la TSAT était respectivement de 24,3 [19,19 ; 29,41] % et de 8,7 [3,70 ; 13,63] %. Voir également rubrique 4.8.

### **Surveillance de la ferritine après une thérapie de remplacement**

Les données limitées de l'étude VIT-IV-CL-008 démontrent que les concentrations en ferritine diminuent rapidement pendant les 2 à 4 semaines qui suivent le remplacement puis plus lentement ensuite. Les concentrations moyennes en ferritine n'ont pas chuté à des niveaux nécessitant d'envisager un nouveau traitement pendant les 12 semaines de suivi de l'étude. Par conséquent, les données disponibles n'indiquent pas clairement le moment optimal pour réanalyser la ferritine. Toutefois, l'évaluation des concentrations en ferritine moins de 4 semaines après la thérapie de remplacement semble prématurée. Il est donc recommandé que le clinicien procède à une nouvelle réévaluation de la ferritine en fonction de l'état du patient individuel.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Distribution

L'utilisation de la tomographie par émission de positron a permis de démontrer que le  $^{59}\text{Fe}$  et le  $^{52}\text{Fe}$  provenant de carboxymaltose ferrique étaient rapidement éliminés du sang, transférés dans la moelle osseuse et stockés dans le foie et la rate. Après administration d'une dose unique de carboxymaltose ferrique de 100 à 1 000 mg de fer chez des sujets ayant une carence martiale, des concentrations maximales totales de fer sérique de 37  $\mu\text{g/ml}$  jusqu'à 333  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement après 15 minutes et 1,21 heure, ont été obtenues. Le volume du compartiment central correspond bien au volume plasmatique (environ 3 litres).

### Élimination

Le fer injecté ou perfusé a été rapidement éliminé du plasma, avec une demi-vie terminale allant de 7 à 12 heures, un temps moyen de résidence de 11 à 18 heures. L'élimination rénale du fer a été négligeable.

### Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de Ferric carboxymaltose Sandoz à la dose de 15 mg de fer/kg ont été similaires à celles des patients adultes présentant une carence martiale. Le fer sérique a augmenté

proportionnellement à la dose après une dose unique de 7,5 mg de fer/kg ou de 15 mg de fer/kg. Après une dose unique de Ferric carboxymaltose Sandoz de 15 mg de fer/kg de poids corporel (750 mg maximum), des valeurs moyennes maximales de fer sérique total de 310 µg/ml ont été mesurées après 1,12 heure. La demi-vie terminale était de 9,8 heures, et le volume de distribution estimé par l'analyse pharmacocinétique de population était de 0,42 à 3,14 l. D'après les simulations basées sur un modèle, les sujets pédiatriques avaient tendance à avoir une exposition systémique plus faible (ASC<sub>0-72h</sub> plus faible) par rapport aux adultes (médiane par tranche d'âge : 3 340 µg×h/ml [1 à 2 ans], 4 110 µg×h/ml [3 à 12 ans], 4 740 µg×h/ml [13 à 17 ans], 8 864 µg×h/ml [adultes]).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études précliniques indiquent que le fer libéré par carboxymaltose ferrique traverse la barrière placentaire et qu'il est excrété dans le lait en quantités limitées et contrôlées.

Lors des études de toxicologie de la reproduction utilisant des lapins sans carence martiale, carboxymaltose ferrique a été associé à des anomalies mineures du squelette chez le fœtus. Une étude de fertilité chez les rats n'a pas révélé d'effets sur la fertilité chez les animaux mâles ou femelles. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de carboxymaltose ferrique. Il n'a été observé aucun signe de potentiel allergique ou immunotoxique. Un test in vivo contrôlé n'a mis en évidence aucune réactivité croisée de carboxymaltose ferrique et des anticorps anti-dextran. Aucune irritation ou intolérance locale n'a été observée après administration intraveineuse.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxyde de sodium (E 524) (pour ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique concentré (E 507) (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparation injectable

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

La compatibilité avec les récipients qui ne sont pas en polypropylène, polyéthylène ou en verre n'est pas connue.

### **6.3 Durée de conservation**

*Flacon non ouvert :*  
2 ans

*Durée de conservation après la première ouverture du flacon :*  
La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à température ambiante (20 - 25°C).

D'un point de vue microbiologique, les préparations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, la durée et les conditions de conservation en

cours d'utilisation relèvent la responsabilité de l'utilisateur. L'administration du produit doit être effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

*Durée de conservation après dilution dans des flacons en polyéthylène (après dilution avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V) :*

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (20 - 25°C) aux concentrations de : 2 mg/ml, 4 mg/ml et 5 mg/ml.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

*Durée de conservation en seringue de polypropylène (non dilué) :*

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (20 - 25°C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ferric carboxymaltose Sandoz est livré dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc chlorobutyle gris) et un opercule en aluminium, contenant :

- 2 ml de dispersion contenant 100 mg de fer. Disponible en conditionnements de 1, 2 ou 5 flacons.
- 10 ml de dispersion contenant 500 mg de fer. Disponible en conditionnements de 1, 2 ou 5 flacons.
- 20 ml de dispersion contenant 1 000 mg de fer. Disponible en conditionnement de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant utilisation, inspecter visuellement les flacons à la recherche de tout dépôt ou endommagement. Utiliser uniquement ceux qui contiennent une dispersion homogène sans dépôt.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ferric carboxymaltose Sandoz doit être mélangé exclusivement à une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Aucune autre solution pour dilution intraveineuse ou aucun agent thérapeutique ne doit être utilisé, en raison du risque de précipitation et/ou d'interaction. Pour les instructions relatives à la dilution, voir rubrique 4.2.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa  
Telecoms Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

100 mg/2 ml : BE660917  
500 mg/10 ml : BE660918  
1000 mg/20 ml : BE660919

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 9 décembre 2022

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 09/2025  
Date d'approbation du texte : 09/2025