

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de dispersion contient un volume de carboxymaltose ferrique (ferric carboxymaltose) équivalent à 50 mg de fer.

Chaque flacon de 2 ml contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 100 mg de fer.

Chaque flacon de 10 ml contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 500 mg de fer.

Chaque flacon de 20 ml contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 1000 mg de fer.

Excipient(s) à effet notoire :

Un ml de dispersion contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 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 opaque de couleur brun foncé.

pH entre 5 et 7.

Osmolalité entre 280 mOsmol/kg et 385 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris.

Ferric carboxymaltose Viatris 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 (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie de Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris 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
de 10 à < 14	de 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 Viatris, 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 Viatris 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 Viatris).

La dose cumulée maximale recommandée de Ferric carboxymaltose Viatris est de 1 000 mg de fer (20 ml de Ferric carboxymaltose Viatris) 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 Viatris ne doit pas dépasser :

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

La dose cumulée maximale recommandée de Ferric carboxymaltose Viatris est de 750 mg de fer (15 ml de Ferric carboxymaltose Viatris) 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 individuel du patient. Le taux d'Hb doit être réévalué au minimum 4 semaines après la dernière administration de Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins d'un an. L'utilisation de ce médicament 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 Viatris n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse. L'utilisation de ce médicament 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 Viatris 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 Viatris ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Injection intraveineuse

Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris par injection intraveineuse

Volume de Ferric carboxymaltose Viatris requis	Dose de fer équivalente	Vitesse d'administration / Durée minimale d'administration
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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris pour perfusion intraveineuse

Volume de Ferric carboxymaltose Viatris requis	Dose de fer équivalente	Quantité maximale de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V	Durée minimum d'administration
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 1000 mg	250 ml	15 minutes

4.3 Contre-indications

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

- Hypersensibilité à la substance active 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 complexes 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 sévère, d'eczéma ou autre allergie atopique.

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 Viatris 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. 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 cardiorespiratoire 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 un dysfonctionnement 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'un dysfonctionnement 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 atopiques. Il est conseillé d'interrompre le traitement au carboxymaltose ferrique 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 du carboxymaltose ferrique. L'extravasation du médicament au site d'administration peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune potentiellement durable au site d'administration. En cas d'extravasation, l'administration de Ferric carboxymaltose Viatris doit être interrompue immédiatement.

Excipients

Ce médicament contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol) de sodium par ml de dispersion non diluée, ce qui équivaut à 0,3 % 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'interactions

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 Viatris doit être respecté.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'utilisation de carboxymaltose ferrique chez la femme enceinte sont limitées (voir rubrique 5.1). Les études chez l'animal montrent que le fer libéré par le carboxymaltose ferrique 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).

Ferric carboxymaltose Viatris ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Dans bien des cas, l'anémie par 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 Viatris 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.

Allaitement

Les études cliniques ont montré que le transfert du fer du carboxymaltose ferrique dans le lait maternel était négligeable ($\leq 1\%$). Selon les quelques données disponibles chez les femmes allaitantes, il est peu probable que le carboxymaltose ferrique constitue un risque pour l'enfant allaité. Ferric carboxymaltose Viatris peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

Ferric carboxymaltose Viatris n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables rapportés durant les études cliniques au cours desquelles le carboxymaltose ferrique 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 de réactions au site d'injection/de perfusion, d'hypophosphatémie, de céphalées, de bouffées vasomotrices, d'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 avec 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

Classes de systèmes d'organes	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée⁽¹⁾
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réactions anaphylactiques	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie			
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Paraesthésie, dysgeusie		Perte de connaissance ⁽¹⁾
Affections psychiatriques			Anxiété ⁽²⁾	
Affections cardiaques		Tachycardie		Syndrome de Kounis ⁽¹⁾

Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, hypertension	Hypotension	Phlébite, syncope ⁽²⁾ , présyncope ⁽²⁾ ,	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Bronchospasme ⁽²⁾	
Affections gastrointestinales	Nausées	Vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, diarrhée	Flatulences	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurite, urticaire, erythème, éruption cutanée ⁽³⁾	Angioedème ⁽²⁾ , pâleur ⁽²⁾ , décoloration cutanée à distance ⁽²⁾	Oedème facial ⁽¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, douleurs dorsales, arthralgie, extrémités douloureuses, spasmes musculaires		Ostéomalacie hypophosphatémique ⁽¹⁾
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au point d'injection/infusion ⁽⁴⁾	Pyrexie, fatigue, douleur à la poitrine, oedème périphérique, frissons, malaise	Syndrome grippal (qui peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection) ⁽²⁾	
Investigations		Elévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyl-transférase, élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, 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 déterminé comme « peu fréquent ») et éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse (les effets indésirables individuels sont déterminés comme « rare »).

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

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 le carboxymaltose ferrique 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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration de quantités de Ferric carboxymaltose Viatris 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 hémosidérose. 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

Ferric carboxymaltose Viatris dispersion injectable/pour perfusion 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 ⁵⁹Fe issu du carboxymaltose ferrique radiomarké 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 du 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 le 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 se sont vus administrer soit du 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 et 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 ± 11 mètres, $p = 0,002$). Cet effet a persisté au cours de l'étude jusqu'à la semaine 52 (36 ± 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 le 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 du carboxymaltose ferrique conformément à une grille posologique 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 et 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 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 du 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 200 mg de fer par voie intraveineuse, 2 à 3 fois par semaine pendant la séance de dialyse jusqu'à atteinte de la dose cumulée 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 $\geq 1,0$ 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 du 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 14^e et le 28^e jour si la saturation de la transferrine était <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 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 recevant du carboxymaltose ferrique contre 34,7 % des sujets du groupe recevant du fer oral ($p < 0,001$). La variation moyenne du taux d'hémoglobine au 56^e jour/à la fin de l'étude était de 1,0 g/dl dans le groupe de carboxymaltose ferrique contre 0,7 g/dl dans le groupe de fer oral ($p = 0,034$, IC 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 du 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 du carboxymaltose ferrique (n = 111) en dose unique de 1 000 mg de fer maximum une fois par semaine jusqu'à atteinte de la dose cumulée 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 du carboxymaltose ferrique présentaient une augmentation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines de 3,83 g/dl, qui était 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 du carboxymaltose ferrique par rapport à l'hydroxyde ferrique saccharose chez des sujets souffrant de MII en rémission ou légère. Les doses des sujets recevant du 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 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 cumulées calculées selon la formule de Ganzoli pour chaque sujet à raison de 200 mg de fer jusqu'à ce que la dose cumulée de fer soit atteinte. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. 65,8 % des sujets recevant du carboxymaltose ferrique (n = 240 ; dose moyenne cumulée de fer : 1 414 mg) contre 53,6 % des sujets recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 235 ; dose moyenne cumulée de fer 1 207 mg ; $p = 0,004$) ont répondu après 12 semaines (le critère principal était défini comme une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl). 83,8 % des sujets traités à base de carboxymaltose ferrique contre 75,9 % des sujets recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose a atteint une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou avait 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 du carboxymaltose ferrique (n = 227) au sulfate de fer (n = 117) chez les femmes souffrant d'anémie post-partum. Les sujets ont reçu soit du carboxymaltose ferrique en dose unique de 1 000 mg de fer maximum jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée (selon la formule de Ganzoli) pour chaque sujet, soit 100 mg 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 du 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 chez les femmes enceintes sont disponibles dans l'étude FER-ASAP-2009-01, une étude ouverte et randomisée comparant le 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 se sont vus administrer du 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 de fer sous forme orale deux fois par jour (BID) 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 similaires 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 exemple, maladie inflammatoire de l'intestin, gastrite à *Helicobacter pylori*, maladie coeliaque) 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 carboxymaltose ferrique 7,5 mg de fer/kg de poids corporel (n = 16) ou de carboxymaltose ferrique 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 le carboxymaltose ferrique 7,5 mg de fer/kg et de 2,8 (1,15) g/dl avec le carboxymaltose ferrique 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 du carboxymaltose ferrique 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 carboxymaltose ferrique 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 carboxymaltose ferrique 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 le carboxymaltose ferrique 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 carboxymaltose ferrique 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 le carboxymaltose ferrique 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}Fe et le ^{52}Fe provenant du 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 µg/ml jusqu'à 333 µg/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 du carboxymaltose ferrique 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 carboxymaltose ferrique 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 ($\text{ASC}_{0-72\text{h}}$ 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 le 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, le 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 du 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 (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

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.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du produit tel qu'il est conditionné pour la vente :
3 ans

Durée de conservation après la première ouverture du récipient :
D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V :

La stabilité chimique et physique du produit dilué a été démontrée pendant 72 heures à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ferric carboxymaltose Viartis est livré dans un flacon (verre de type I) avec bouchon gris foncé (caoutchouc bromobutyle) et un opercule en aluminium :

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

Chaque flacon de Ferric carboxymaltose Viatris est destiné à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ferric carboxymaltose Viatris 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 (Tableau 3).

La période de stabilité chimique et physique en cours d'utilisation du produit dilué indiquée dans la section 6.3 est basée sur des études de stabilité du produit dilué à une concentration finale en fer de 2-5 mg/ml.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatris GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Belgique : Ferric carboxymaltose Viatris 2 ml : BE663947
Ferric carboxymaltose Viatris 10 ml : BE663948
Ferric carboxymaltose Viatris 20 ml : BE663949

Luxembourg : XXXXXXXXXXXXX

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

Date de première autorisation : 26/02/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2024
Date d'approbation du texte : 02/2025