

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FERAPPLIC® 50 mg gvožđa/ml, disperzija za injekciju/infuziju

INN: gvožđe karboksimaltoza

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml disperzije sadrži 50 mg gvožđa (u obliku gvožđe karboksimaltoze).

Jedna bočica od 10 ml sadrži 500 mg gvožđa (u obliku gvožđe karboksimaltoze).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedan ml disperzije sadrži do 5,9 mg (0,26 mmol) natrijuma, videti odeljak 4.4.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju/infuziju.

Tamno smeđi, neprozirni, vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

FERAPPLIC je indikovano za lečenje pacijenata sa nedostatkom gvožđa (videti odeljak 5.1) kada:

- oralni preparati gvožđa nisu efikasni
- nije moguće primeniti oralne preparate gvožđa
- postoji klinička potreba za brzim davanjem gvožđa.

Dijagnoza nedostatka gvožđa mora da se zasniva na laboratorijskim analizama.

4.2. Doziranje i način primene

Tokom i nakon svake primene leka FERAPPLIC treba pažljivo pratiti pacijenta kako bi se uočili eventualni znaci i simptomi preosetljivosti.

Lek FERAPPLIC treba primenjivati isključivo u neposrednom prisustvu medicinskog osoblja koje je obučeno za procenu i postupanje kod anafilaktičkih reakcija, kao i u okruženju gde je dostupna oprema za reanimaciju. Pacijente treba pažljivo nadzirati tokom i najmanje 30 minuta nakon svake primene leka FERAPPLIC, kako bi se uočili neželjeni efekti (videti odeljak 4.4).

Doziranje

Doziranje leka FERAPPLIC obuhvata sledeće korake:

[1] određivanje individualne potrebe za gvožđem,

[2] izračunavanje i primena doze(a) gvožđa i
[3] kontrole nakon popunjavanja zaliha gvožđa.
Ovi koraci su opisani u nastavku:

1. korak: određivanje potrebe za gvožđem

Individualna potreba za gvožđem radi popunjavanja zaliha primenom leka FERAPPLIC određuje se na osnovu telesne mase pacijenta i koncentracije hemoglobina (Hb). Za određivanje ukupne potrebe za gvožđem, videti tabelu 1.

Tabela 1: Određivanje potrebe za gvožđem

Hb		Telesna masa pacijenta		
g/dl	mmol/l	manje od 35 kg	35 kg do <70 kg	70 kg i više
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 do <14	6,2 do <8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Nedostatak gvožđa mora biti potvrđen laboratorijskim analizama kao što je navedeno u odeljku 4.1.

2. korak: obračun i primena maksimalne(ih) individualne(ih) doze(a) gvožđa

Na osnovu utvrđene ukupne potrebe za gvožđem treba da se primeni odgovarajuća(e) dozu(e) leka FERAPPLIC uzimajući u obzir sledeće:

Pojedinačna doza leka FERAPPLIC ne sme da premaši:

- 15 mg gvožđa po kilogramu telesne mase (za primenu intravenskom injekcijom) ili 20 mg gvožđa po kilogramu telesne mase (za primenu intravenskom infuzijom)
- 1000 mg gvožđa (20 ml leka FERAPPLIC)

Maksimalna preporučena kumulativna doza leka FERAPPLIC je 1000 mg gvožđa (20 ml leka FERAPPLIC) nedeljno.

3. korak: Kontrole nakon popunjavanja zaliha gvožđa

Kontrolu treba da izvrši kliničar na osnovu stanja svakog pacijenta ponaosob. Pre kontrole koncentracije Hb-a treba da prođe najmanje 4 nedelje od poslednje primene leka FERAPPLIC kako bi se omogućilo da prođe dovoljno vremena za eritropoezu i iskorišćavanje gvožđa. U slučaju da je pacijentu potrebno dodatno popunjavanje zaliha gvožđa, potrebu za gvožđem treba ponovo izračunati koristeći Tabelu 1 prethodno navedenu u tekstu (videti odeljak 5.1).

Posebne populacije - pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koji zavise od hemodijalize

Kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega, koje zahteva hemodijalizu, ne bi trebalo prekoračiti maksimalnu pojedinačnu dnevnu dozu od 200 mg gvožđa (videti i odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka FERAPPLIC nije ispitana kod dece i zato se ne preporučuje za decu mlađu od 14 godina.

Način primene

Lek FERAPPLIC sme da se primenjuje samo intravenski:

- injekcijom ili
- infuzijom ili
- tokom hemodijalize, u nerazblaženom obliku, direktno u vensku liniju dijalizatora.

Lek FERAPPLIC ne sme da se primenjuje supkutano ili intramuskularno.

Intravenska injekcija

Lek FERAPPLIC se može primenjivati intravenskom injekcijom kao nerazblažena disperzija. Maksimalna pojedinačna doza je 15 mg gvožđa po kg telesne mase ali ne sme biti veća od 1000 mg gvožđa. Brzine primene prikazane su u Tabeli 2:

Tabela 2: Brzine primene za intravensku injekciju leka FERAPPLIC

Potreban volumen leka FerapPLIC	Odgovarajuća doza gvožđa	Brzina primene/minimalno vreme primene
2 do 4 ml	100 do 200 mg	Nema propisanog minimalnog vremena
>4 do 10 ml	>200 do 500 mg	100 mg gvožđa/min
>10 do 20 ml	>500 do 1,000 mg	20 minuta

Intravenska infuzija

Lek FERAPPLIC se može primenjivati intravenskom infuzijom, pri čemu se mora razblažiti. Maksimalna pojedinačna doza je 20 mg gvožđa po kg telesne mase, ali ne sme biti veća od 1000 mg gvožđa.

Za infuziju, lek FERAPPLIC sme da se razblaži samo sa sterilnim 0,9% m/V rastvorom natrijum-hlorida kao što je prikazano u Tabeli 3. Napomena: radi stabilnosti, lek FERAPPLIC se ne sme razblaživati do koncentracija manjih od 2 mg gvožđa/ml (ne uključujući volumen disperzije gvožđa-karboksimaltoze). Za uputstvo o razblaživanju leka pre primene videti odeljak 6.6.

Tabela 3: Plan razblaživanja leka FERAPPLIC za intravensku infuziju

Potreban volumen leka FERAPPLIC	Odgovarajuća doza gvožđa	Najveća količina sterilnog rastvora natrijum-hlorida, 0,9% m/V	Najkraće vreme primene
2 do 4 ml	100 do 200 ml	50 ml	Nema propisanog najkraćeg vremena
>4 do 10 ml	>200 do 500 mg	100 ml	6 minuta
>10 do 20 ml	>500 do 1000 mg	250 ml	20 minuta

4.3. Kontraindikacije

Primena leka FERAPPLIC je kontraindikovana u sledećim slučajevima:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- poznata ozbiljna preosetljivost na druge parenteralne preparate gvožđa
- anemija koja nije uzrokovana nedostatkom gvožđa, npr. druga vrsta mikrocitne anemije
- dokazani višak gvožđa u organizmu ili poremećaji u iskorišćavanju gvožđa

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Parenteralno primenjeni preparati gvožđa mogu izazvati reakcije preosetljivosti, uključujući ozbiljne i anafilaktičke reakcije koje potencijalno mogu biti životno ugrožavajuće. Reakcije preosetljivosti su prijavljene i u slučajevima kada se prilikom ranijih parenteralnih primena lekova koji sadrže komplekse gvožđa nisu dešavale. Zabeležene su reakcije preosetljivosti koje su se razvile u *Kounis*-ov sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, videti odeljak 4.8).

Rizik je povećan za pacijente sa poznatim alergijama, što obuhvata alergije na lekove, uključujući pacijente sa anamnezom teške astme, ekcema ili ostalih atopičnih alergija.

Prisutan je i povećan rizik od reakcija preosetljivosti na parenteralne komplekse gvožđa kod pacijenata sa imunološkim ili zapaljenjskim stanjima (npr. sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis).

Lek FERAPPLIC sme da se primenjuje pacijentima samo onda kada je odmah dostupno osoblje obučeno za procenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem se nalazi kompletna oprema za reanimaciju. Svakog pacijenta je potrebno pratiti radi neželjenih dejstava najmanje 30 minuta nakon svake primene leka FERAPPLIC. Ako se prilikom primene pojave reakcije preosetljivosti ili znakovi intolerancije leka, lečenje se mora odmah prekinuti. Mora biti dostupna oprema za kardiorespiratornu reanimaciju i oprema za zbrinjavanje akutnih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija, uključujući i rastvor za injekciju sa adrenalinom u koncentraciji 1:1000. Dodatno lečenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima potrebno je primeniti prema potrebi.

Hipofosfatemična osteomalacija

Simptomatska hipofosfatemija koja dovodi do osteomalacije i preloma koji zahtevaju kliničku intervenciju, uključujući hiruršku intervenciju, prijavljena je nakon stavljanja leka u promet. Od pacijenata je potrebno zahtevati da zatraže medicinsku pomoć ako osećaju umor koji se pogoršava, uz mialgiju ili bol u kostima. Koncentracije fosfata u serumu potrebno je pratiti kod pacijenata podvrgnutih višekratnoj primeni visokih doza leka ili dugotrajnom lečenju, kao i kod onih sa postojećim faktorima rizika od hipofosfatemije. U slučaju perzistirajuće hipofosfatemije potrebno je preispitati lečenje gvožđe karboksimaltozom.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre, parenteralno gvožđe sme da se primenjuje samo nakon pažljive procene koristi i rizika. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre gde je preopterećenje gvožđem precipitirajući faktor, posebno kod bolesti kao što je kasna kožna porfirija (lat. *Porphyria cutanea tarda*, PCT) mora se izbegavati parenteralna primena gvožđa. Preporučuje se pažljivo praćenje vrednosti gvožđa radi izbegavanja preopterećenja gvožđem.

Nema dostupnih podataka o bezbednosti leka za pacijente sa hroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi koji primaju pojedinačne doze veće od 200 mg gvožđa.

Infekcija

Parenteralno gvožđe mora da se primenjuje sa oprezom u slučaju akutne ili hronične infekcije, astme, ekcema ili atopičnih alergija. Preporučuje se prekid lečenja lekom FERAPPLIC kod pacijenata sa aktivnom bakterijemijom. Zato je kod pacijenata sa hroničnom infekcijom potrebno proceniti odnos koristi i rizika, uzimajući u obzir supresiju eritropoeze.

Ekstravazacija

Tokom primene leka FERAPPLIC potreban je oprez kako bi se izbeglo paravensko curenje. Paravensko curenje leka FERAPPLIC na mestu primene može dovesti do iritacije kože i potencijalno dugotrajne smeđe diskoloracije na mestu primene. U slučaju paravenskog curenja, primena leka FERAPPLIC se mora odmah prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Upotreba leka FERAPPLIC nije ispitana kod dece.

Pomoćne supstance

Jedan ml nerazblaženog leka FERAPPLIC sadrži do 5,9 mg (0,26 mmol) natrijuma.

Bočica sa 2 ml disperzije: Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, tj. suštinski je bez natrijuma.

Bočica sa 10 ml disperzije: Ovaj lek sadrži maksimalno 59 mg natrijuma po bočici. To odgovara 2,95% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Resorpcija oralnog oblika gvožđa je smanjena kada se ono primenjuje istovremeno sa parenteralnim oblicima gvožđa. Ako je potrebna, terapija peroralnim oblikom gvožđa se stoga ne sme započinjati pre nego što protekne 5 dana nakon poslednje primene leka FERAPPLIC.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o upotrebi leka FERAPPLIC kod trudnica (videti odeljak 5.1). Pre primene tokom trudnoće potrebna je pažljiva procena koristi i rizika, a lek FERAPPLIC se ne sme primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije neophodno.

Nedostatak gvožđa koji se javlja u prvom trimestru trudnoće u većini slučajeva se može lečiti oralnim preparatima gvožđa. Lečenje lekom FERAPPLIC mora da se ograniči na drugi ili treći trimestar ako se proceni da je korist primene veća od potencijalnog rizika za majku i fetus.

Kod primene parenteralnih preparata gvožđa tokom trudnoće može se javiti fetalna bradikardija. Ona je obično prolazna i posledica je reakcije preosetljivosti majke. Plod je potrebno pažljivo pratiti tokom intravenske primene parenteralnih preparata gvožđa kod trudnica.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da gvožđe koje se oslobodi iz leka FERAPPLIC može proći placentalnu barijeru i da njegova primena tokom trudnoće može uticati na razvoj kostiju kod fetusa (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Klinička ispitivanja pokazala su da je prelazak gvožđa iz leka FERAPPLIC u majčino mleko zanemarljiv ($\leq 1\%$). Na osnovu ograničenih podataka o ženama koje doje, malo je verovatno da lek FERAPPLIC predstavlja rizik za odojče.

Plodnost

Nema podataka o efektu leka FERAPPLIC na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama primena leka FERAPPLIC nije imala uticaja na plodnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije verovatno da će FERAPPLIC smanjiti sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tabela 4 predstavlja neželjene reakcije na lek (engl. *adverse drug reactions*, ADR) prijavljene tokom kliničkih ispitivanja u kojima je >8000 ispitanika primalo FERAPPLIC, kao i neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet (za detaljnije informacije pogledati fusnotu tabele).

Najčešća prijavljivana neželjena reakcija je mučnina (pojavljuje se kod 2,9% ispitanika), nakon čega slede reakcije na mestu primene injekcije/infuzije, hipofosfatemija, glavobolja, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine (*flushing*), vrtoglavica i hipertenzija. Reakcije na mestu primene injekcije/infuzije sastoje se od nekoliko neželjenih reakcija koje su pojedinačno povremene ili retke. Najozbiljnije neželjene reakcije su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (retko); prijavljeni su smrtni slučajevi. Dodatne pojedinosti pogledajte u odeljku 4.4.

Tabela 4: Neželjene reakcije na lek zabeležene tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost ⁽¹⁾
----------------------	------------------------------------	--	--	-------------------------------------

Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost	Anafilaktoidne/ Anafilaktičke reakcije	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipofosfatemija			
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica	Parastezija, disgeuzija		Gubitak svesti ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji			Anksioznost ⁽²⁾	
Kardiološki poremećaji		Tahikardija		<i>Kounis</i> -ov sindrom ⁽¹⁾
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine (<i>flushing</i>), hipertenzija	Hipotenzija	Flebitis, sinkopa ⁽²⁾ , presinkopa ⁽²⁾	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja	Bronhospazam ⁽²⁾	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje, dispepsija, abdominalni bol, konstipacija, dijareja	Flatulencija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, urtikarija, eritem, osip ⁽³⁾	Angioedem ⁽²⁾ , bledilo ⁽²⁾ , promena boje kože na udaljenim mestima ⁽²⁾	Edem lica ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mialgija, bol u leđima, artralgija, bol u udovima, mišićni spazmi		Hipofosfatemična osteomalacija ⁽¹⁾
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Reakcije na mestu primene injekcije/infuzije ⁽⁴⁾	Pireksija, umor, bol u grudnom košu, periferni edem, jeza	Slabost, bolest slična gripu (koja može nastupiti u rasponu od nekoliko sati do nekoliko dana) ⁽²⁾	
Ispitivanja		Povećanje koncentracije alanin aminotransferaze, povećanje koncentracije aspartat aminotransferaze, povećanje koncentracije gama-glutamilttransferaze, povećanje koncentracije laktat		

		dehidrogenaze u krvi, povećanje koncentracije alkalne fosfataze u krvi		
--	--	--	--	--

1. Neželjene reakcije prijavljene isključivo nakon stavljanja leka u promet, procenjena kao retka.
2. Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet koje su takođe uočene u kliničkom okruženju.
3. Uključuje sledeće preferirane termine: osip (pojedinačna neželjena reakcija određena je kao povremena) i eritemski, generalizovani, makularni, makulopapularni, pruritički osip (sve pojedinačne neželjene reakcije određene su kao retke).
4. Uključuje, ali nije ograničeno na sledeće preferirane termine: bol, hematome, diskoloraciju, ektravazaciju, iritaciju i reakcije na mestu primene injekcije/infuzije (sve pojedinačne neželjene reakcije određene su kao povremene) i parestezije (pojedinačna neželjena reakcija određena kao retka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Primena leka FERAPPLIC u količinama većim od potrebnih za korigovanje nedostatka gvožđa u trenutku primene, može uzrokovati nagomilavanje gvožđa na mestima njegovog deponovanja što na kraju može dovesti do hemosideroze. Praćenje parametara gvožđa, kao što su serumski feritin i saturacija transferina, može pomoći u prepoznavanju akumulacije gvožđa. Ako je došlo do akumulacije gvožđa, sprovodi se lečenje u skladu sa standardnom medicinskom praksom, tj. treba razmotriti primenu lekova za heliranje gvožđa.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antianemici, trovalentno gvožđe, parenteralni preparati

ATC šifra: B03AC.

Mehanizam dejstva

FERAPPLIC disperzija za injekciju/infuziju je koloidni rastvor gvožđa u obliku gvožđa-karboksimaltoze kompleksa.

Kompleks je osmišljen tako da na kontrolisani način obezbedi iskoristivo gvožđe za proteine koji vrše prenos gvožđa i taloženje gvožđa u telu (transferin, odnosno feritin).

Iskoristivost ⁵⁹Fe označenog radioaktivnim izotopom iz gvožđa-karboksimaltoze u crvenim krvnim ćelijama nakon 24 dana bila je u rasponu od 91% do 99% kod ispitanika sa nedostatkom gvožđa i 61% do 84% kod ispitanika sa bubrežnom anemijom.

Terapija primenom gvožđa-karboksimaltoze dovodi do povećanja broja retikulocita, pa su vrednost feritina i saturacija transferina (TSAT) u serumu unutar normalnih raspona.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost gvožđa-karboksimaltoze ispitivana je u različitim terapijskim područjima u kojima je neophodna intravenska primena gvožđa radi smanjenja deficijencije gvožđa. U nastavku je naveden kratak sažetak ključnih studija.

Kardiologija

Hronična insuficijencija srca

Ispitivanje CONFIRM-HF bilo je dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje sa dve grupe u kojem se upoređivalo gvožđe-karboksimaltoza (n=150) sa placebom (n=151) kod ispitanika sa hroničnom insuficijencijom srca i nedostatkom gvožđa u periodu lečenja od 52 nedelje. Prvog dana i u 6. nedelji (faza korekcije) ispitanici su primili gvožđe-karboksimaltozu prema pojednostavljenom rasporedu doziranja s obzirom na početni Hb i telesnu masu na skriningu (videti odeljak 4.2), placebo ili nisu primili lek. U 12, 24. i 36. nedelji (faza održavanja) ispitanici su primili gvožđe karboksimaltozu (500 mg gvožđa) ili placebo ako je feritin u serumu bio <100 ng/ml ili 100–300 ng/ml sa saturacijom transferina (TSAT) <20%. Korist od lečenja gvožđe karboksimaltozom u poređenju sa placebom demonstrirana je primarnim parametrom praćenja, promenom u 6-minutnom testu hodanja (engl. *6-minute walk test*, 6MWT) od početka ispitivanja do 24. nedelje (33 ± 11 metara, $p=0,002$). Taj efekat se održao tokom celog ispitivanja do 52. nedelje (36 ± 11 metara, $p<0,001$).

Ispitivanje EFFECT-HF bilo je otvoreno (sa slepom procenom kao parametrom praćenja), randomizovano ispitivanje sa dve grupe u kojem se upoređivalo gvožđe-karboksimaltoza (n=86) sa standardnom terapijom (n=86) kod ispitanika sa hroničnom insuficijencijom srca i nedostatkom gvožđa u periodu lečenja od 24 nedelje. Prvog dana i u 6. nedelji (faza korekcije) ispitanici su primili gvožđe-karboksimaltozu prema pojednostavljenom rasporedu doziranja s obzirom na početni Hb i telesnu masu na skriningu (videti odeljak 4.2) ili standardnu terapiju. U 12. nedelji (faza održavanja) ispitanici su primili gvožđe-karboksimaltozu (500 mg gvožđa) ili standardnu terapiju ako je vrednost feritina u serumu bila <100 ng/ml ili 100 do 300 ng/ml uz TSAT <20 %. Korist od lečenja gvožđe-karboksimaltozom u poređenju sa standardnom terapijom demonstrirana je primarnim parametrom praćenja, promenom u maksimalnom VO_2 od početka ispitivanja do 24. nedelje (prosečni LS $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrologija

Pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koja zavisi od hemodijalize

Ispitivanje VIT-IV-CL-015 je bilo otvorena, randomizirana studija, i paralelno su poredene grupa pacijenata koji su primali gvožđe-karboksimaltozu (n=97) i grupa koja je primala gvožđe- sukrozu (n=86) kod ispitanika sa anemijom uzrokovanom nedostatkom gvožđa koji su na hemodijalizi. Ispitanici su primali gvožđe-karboksimaltozu ili gvožđe- sukrozu 2 do 3 puta nedeljno u pojedinačnim dozama od 200 mg gvožđa direktno u dijalizator sve do postizanja pojedinačno izračunate kumulativne doze gvožđa (srednja kumulativna doza gvožđa kod gvožđe karboksimaltoze: 1700 mg). Primarni parametar praćenja bio je procenat ispitanika koji su postigli povećanje Hb od $\geq 1,0$ g/dl četiri nedelje nakon početka ispitivanja. Četiri nedelje nakon početka ispitivanja 44,1% ispitanika reagovalo je na lečenje gvožđe karboksimaltozom (tj. povećanje Hb $\geq 1,0$ g/dl) u poređenju sa 35,3% na gvožđe sukrozi ($p = 0,2254$).

Pacijenti sa hroničnom bolešću bubrega koja ne zavise od hemodijalize

Ispitivanje 1VIT04004 bilo je otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano ispitivanje za procenu bezbednosti i efikasnosti gvožđe karboksimaltoze (n=147) u poređenju sa oralnim gvožđem (n = 103). Ispitanici u grupi koja je dobijala gvožđe karboksimaltozu primali su 1000 mg gvožđa na početku ispitivanja i 500 mg gvožđa 14. i 28. dana, ako je TSAT bio <30% i serumski feritin <500 ng/ml prilikom svake posete posebno. Ispitanici u grupi na oralnom gvožđu primali su 65 mg gvožđa tri puta dnevno u obliku gvožđe sulfata od početka ispitivanja do 56. dana. Ispitanici su kontrolno praćeni do 56. dana. Primarni parametar praćenja bio je procenat ispitanika koji su postigli povećanje Hb $\geq 1,0$ g/dl u bilo kom trenutku između početka ispitivanja i završetka ispitivanja ili do vremena intervencije. To je postiglo 60,54% ispitanika koji su primali gvožđe karboksimaltozu u odnosu na 34,7% ispitanika u grupi na oralnom gvožđu ($p<0,001$).

Srednja promena hemoglobina do 56. dana/završetka ispitivanja bila je 1,0 g/dl u grupi koja je primala gvožđe karboksimaltozu i 0,7 g/dl u grupi na oralnom gvožđu ($p = 0,034$, 95% CI: 0.0, 0.7).

Gastroenterologija

Inflamatorna bolest creva

Ispitivanje VIT-IV-CL-008 bilo je randomizovano, otvoreno ispitivanje za poređenje efikasnosti gvožđa-karboksimaltoze u poređenju sa oralnim gvožđe-sulfatom u smanjenju anemije uzrokovane nedostatkom gvožđa kod ispitanika sa inflamatornom bolešću creva (engl. *Inflammatory bowel disease*, IBD). Ispitanici su primali ili gvožđe karboksimaltozu ($n=111$) u pojedinačnim dozama do 1000 mg gvožđa jednom nedeljno sve dok nije postignuta pojedinačna izračunata doza gvožđa (po Ganzoni formuli) (srednja kumulativna doza gvožđa: 1490 mg) ili 100 mg gvožđa dva puta dnevno u obliku gvožđe-sulfata ($n=49$) tokom 12 nedelja. Ispitanici koji su primali gvožđe karboksimaltozu pokazali su srednje povećanje Hb od početnih vrednosti do 12. nedelje u iznosu od 3,83 g/dl, koje nije bilo inferiorno u poređenju sa 12-nedeljnom terapijom gvožđe-sulfatom dva puta dnevno (3,75 g/dl, $p=0,8016$).

Ispitivanje FER-IBD-07-COR bilo je randomizovano, otvoreno ispitivanje za poređenje efikasnosti gvožđa karboksimaltoze u poređenju sa gvožđe-saharozom kod ispitanika sa remitentnom ili blagom inflamatornom bolešću creva. Ispitanici koji su dobijali gvožđe karboksimaltozu primali su doze u skladu sa pojednostavnjenim rasporedom doziranja na osnovu Hb-a i telesne mase na početku ispitivanja (videti odeljak 4.2) u pojedinačnim dozama do 1000 mg gvožđa, pri čemu su ispitanicima koji su primali gvožđe-saharozu davane doze u skladu sa pojedinačno izračunatim dozama gvožđa primenom Ganzoni formule koje su sadržavale 200 mg gvožđa do postizanja kumulativne doze gvožđa. Ispitanici su bili praćeni 12 nedelja. 65,8% ispitanika koji su primali gvožđe karboksimaltozu ($n=240$; srednja kumulativna doza gvožđa: 1414 mg) u poređenju sa 53,6% na gvožđe-saharozu ($n=235$; srednja kumulativna doza 1207 mg; $p = 0,004$) odgovorili su u 12. nedelji (definisano kao povećanje Hb ≥ 2 g/dl). 83,8% ispitanika lečenih gvožđe karboksimaltozom u poređenju sa 75,9% ispitanika lečenih gvožđe-saharozom postiglo je povećanje Hb ≥ 2 g/dl ili je imalo Hb u normalnim rasponima u 12. nedelji ($p = 0,019$).

Zdravlje žena

Nakon porođaja

Ispitivanje VIT-IV-CL-009 bilo je randomizovano, otvoreno ispitivanje neinferiornosti koje je upoređivalo efikasnost gvožđa-karboksimaltoze ($n=227$) sa gvožđe-sulfatom ($n=117$) kod žena sa postporođajnom anemijom.

Ispitanice su primale ili gvožđe karboksimaltozu u pojedinačnim dozama do 1000 mg gvožđa sve do postizanja pojedinačne izračunate kumulativne doze gvožđa (po Ganzoni formuli) ili 100 mg gvožđa u obliku oralnog gvožđe-sulfata dva puta dnevno tokom 12. nedelja. Ispitanice su praćene 12 nedelja. Srednja promena Hb-a od početnih vrednosti do 12. nedelje iznosila je 3,37 g/dl u grupi koja je primala gvožđe karboksimaltozu ($n=179$; srednja kumulativna doza gvožđa: 1347 mg) u poređenju sa 3,29 g/dl u grupi koja je primala gvožđe-sulfat ($n=89$) pokazujući time neinferiornost između te dve terapije.

Trudnoća

Intravenski lekovi koji sadrže gvožđe ne smeju se primenjivati tokom trudnoće ako to nije nužno. Lečenje primenom gvožđa karboksimaltoze mora se ograničiti na drugi i treći trimestar ako se proceni da je korist primene veća od potencijalnog rizika za majku i fetus, videti odeljak 4.6.

Ograničeni podaci o bezbednosti za trudnice dostupni su iz ispitivanja FER-ASAP-2009-01, randomizovanog, otvorenog ispitivanja sa dve grupe u kojem se upoređivala primena gvožđa karboksimaltoze ($n=121$) sa oralnim gvožđe-sulfatom ($n=115$) kod trudnica u drugom i trećem trimestaru sa anemijom uzrokovanom nedostatkom gvožđa u periodu lečenja od 12 nedelja. Ispitanice su primale gvožđe karboksimaltozu u kumulativnim dozama od 1000 mg ili 1500 mg gvožđa (srednja kumulativna doza: 1029 mg gvožđa) na osnovu Hb i telesne mase na skriningu ili 100 mg oralnog gvožđa dva puta dnevno u razdoblju od 12 nedelja. Incidenca neželjenih događaja povezanih sa lečenjem bila je slična između žena lečenih primenom gvožđa-karboksimaltoze i onih lečenih oralnim gvožđem (11,4 % u grupi koja je primala gvožđa-karboksimaltozu; 15,3 % u grupi na oralnom gvožđu). Najčešće prijavljivani neželjeni događaji

povezani sa lečenjem bili su mučnina, bol u gornjem delu abdomena i glavobolja. Apgar skor novorođenčadi kao i parametri gvožđa kod novorođenčadi bili su slični između lečenih grupa.

Praćenje feritina nakon supstitucione terapije

Ograničeni podaci iz ispitivanja VIT-IV-CL-008 pokazuju da se vrednosti feritina ubrzano smanjuju 2 do 4 nedelje nakon supstitucione terapije, a sporije nakon toga. Tokom 12 nedelja praćenja u ispitivanju, srednje vrednosti feritina nisu pale na nivo za koji bi se moglo razmotriti ponovno lečenje. Stoga, dostupni podaci ne pokazuju jasno optimalno vreme za ponovno ispitivanje feritina, iako se kontrola vrednosti feritina pre isteka 4 nedelje od terapije nadoknade gvožđa čini preuranjenom. Stoga se preporučuje da nadalje kontrolu feritina treba da sprovede kliničar na osnovu stanja svakog pacijenta ponaosob.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Pozitronskom emisionom tomografijom dokazano je da se ^{59}Fe i ^{52}Fe iz gvožđa-karboksimaltoze brzo eliminisalo iz krvi, prešlo u koštanu srž i deponovalo u jetri i slezini. Nakon primene pojedinačne doze gvožđa-karboksimaltoze od 100 do 1000 mg gvožđa kod ispitanika sa nedostatkom gvožđa, najveće ukupne vrednosti gvožđa u serumu od 37 mikrograma/ml do 333 mikrograma/ml se postižu nakon 15 minuta, odnosno 1,21 sata. Volumen centralnog prostora odgovara volumenu plazme (približno 3 litra).

Eliminacija

Gvožđe primenjeno putem injekcije ili infuzije brzo se eliminisalo iz plazme, poluvreme je bilo u rasponu od 7 do 12 sati, a srednje vreme zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT) od 11 do 18 sati. Eliminacija gvožđa putem bubrega bila je zanemariva.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Pretklinička ispitivanja pokazuju da gvožđe otpušteno iz gvožđa-karboksimaltoze prolazi kroz placentalnu barijeru i da se izlučuje u majčino mleko u ograničenim, kontrolisanim količinama.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na kunićima koji su dobijali preparat gvožđa, gvožđe karboksimaltoza je povezivana sa manjim koštanim abnormalnostima fetusa. Prilikom ispitivanja plodnosti kod pacova nije utvrđen nikakav uticaj na plodnost mužjaka ili ženki. Nisu sprovedena dugoročna ispitivanja na životinjama radi procene karcinogenog potencijala gvožđa-karboksimaltoze. Nisu uočeni dokazi o mogućem alergijskom ili imunotoksičnom potencijalu. Kontrolisano *in-vivo* ispitivanje pokazalo je da nema unakrsne reaktivnosti gvožđa-karboksimaltoze sa antidekstranskim antitelima. Nakon intravenske primene nije uočena lokalna iritacija ili netolerancija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid (E524) (za podešavanje pH);
Hlorovodonična kiselina, koncentrovana (E507) (za podešavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

Nije poznata kompatibilnost sa kontejnerima koji nisu od polipropilena, polietilena i stakla.

6.3. Rok upotrebe

Neotvorena bočica:

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja bočice:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pri upotrebi 7 dana na sobnoj temperaturi (20 - 25°C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, preparati za parenteralnu primenu moraju se odmah upotrebiti.

Ako se ne upotrebe odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vreme i uslove čuvanja pri upotrebi. Lek se mora primenjivati u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rok upotrebe nakon razblaživanja u bocama od polietilena (nakon razblaživanja sa sterilnim 0,9% m/V rastvorom natrijum-hlorida):

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pri upotrebi od 24 sata na sobnoj temperaturi (20 - 25°C) za koncentracije od: 2 mg/ml, 4 mg/ml i 5 mg/ml.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe, a to ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se razblaživanje ne vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rok upotrebe u špricu od polipropilena (bez razblaživanja):

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost pri upotrebi 24 sata na sobnoj temperaturi (20 - 25°C).

Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se mora odmah upotrebiti. Ako se ne upotrebi odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe, a to ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se lek ne nalazi u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne zamrzavati. Za uslove čuvanja nakon razblaživanja ili prvog otvaranja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla tipa 1 koja sadrži 10 ml disperzije (500 mg gvožđa) sa zatvaračem od sive hlorobutil gume i aluminijskom kapicom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pre upotrebe vizuelno pregledajte da li se u bočicama nalazi talog i da li su oštećene. Koristite samo one koje sadrže homogenu disperziju bez taloga.

Lek FERAPPLIC se sme mešati samo sa sterilnim 0,9% m/V rastvorom natrijum-hlorida. Ne smeju se koristiti drugi intravenski rastvori za razblaživanje, niti terapijska sredstva, jer postoji mogućnost precipitacije i/ili interakcije. Za uputstvo o razblaživanju, videti odeljak 4.2.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000804024 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

10.02.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar 2026.