

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

FERAPPLIC® 50 mg/mL, otopina za injekciju/infuziju

željezo karboksimaltoza

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL otopine za injekciju/infuziju sadrži 50 mg željeza (u obliku željezo karboksimaltoze).

Svaka bočica sa 2 ml sadrži željezo karboksimaltozu koja odgovara 100 mg željeza.

Svaka bočica sa 10 ml sadrži željezo karboksimaltozu koja odgovara 500 mg željeza.

Svaka bočica sa 20 ml sadrži željezo karboksimaltozu koja odgovara 1000 mg željeza.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedan mL otopine za injekciju/infuziju sadrži do 5,9 mg (0,26 mmol) natrijuma, vidjeti dio 4.4.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Tamno smeđi, neprozirni, vodeni rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

FERAPPLIC je indikovano za liječenje pacijenata sa nedostatkom željeza (vidjeti dio 5.1) kada:

- oralni preparati željeza nisu djelotvorni
- nije moguće primjeniti oralne preparate željeza
- postoji klinička potreba za brzim davanjem željeza

Dijagnoza nedostatka željeza mora da se zasniva na laboratorijskim analizama.

4.2. Doziranje i način primjene

Pacijente je potrebno pažljivo pratiti radi znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tokom i nakon svake primjene lijeka FERAPPLIC.

FERAPPLIC smije da se daje pacijentima samo onda kada je odmah dostupno osoblje obučeno za procjenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem se nalazi kompletna oprema za reanimaciju. Pacijenta treba pratiti radi neželjenih dejstava najmanje 30 minuta nakon svake primjene lijeka FERAPPLIC (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doziranje lijeka FERAPPLIC obuhvata sljedeće korake:

- [1] određivanje individualne potrebe za željezom,
- [2] izračun i primjena doze(a) željeza i
- [3] kontrole nakon popunjavanja zaliha željeza.

Ti koraci su u glavnim crtama opisani u nastavku:

1. korak: određivanje potrebe za željezom

Individualna potreba za željezom radi popunjavanja zaliha primjenom lijeka FERAPPLIC određuje se na osnovu tjelesne težine pacijenta i nivoa hemoglobina (Hb). Za određivanje ukupne potrebe za željezom, vidjeti tabelu 1.

Tabela 1: Određivanje potrebe za željezom

Hb		Tjelesna težina pacijenta		
g/dl	mmol/l	ispod 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 željeza mora biti potvrđen laboratorijskim analizama kao što je navedeno u dijelu 4.1.

2. korak: Izračun i primjena maksimalne(ih) individualne(ih) doze(a) željeza

Na osnovu utvrđene ukupne potrebe za željezom treba da se primjeni odgovarajuća(e) dozu(e) lijeka FERAPPLIC uzimajući u obzir slijedeće:

Primjena lijeka FERAPPLIC ne smije da se prekorači:

- 15 mg željeza po kg tjelesne težine (za primjenu intravenskom injekcijom) ili 20 mg željeza po kg tjelesne težine (za primjenu intravenskom infuzijom)
- 1000 mg željeza (20 mL lijeka FERAPPLIC)

Maksimalna preporučena kumulativna doza lijeka FERAPPLIC je 1000 mg željeza (20 mL lijeka FERAPPLIC) sedmično.

3. korak: Kontrole nakon popunjavanja zaliha željeza

Kontrolu treba da izvrši kliničar na osnovu stanja pojedinačnog pacijenta. Prije kontrole nivoa Hb-a treba da protekne najmanje 4 sedmice od posljednje primjene lijeka FERAPPLIC kako bi se omogućilo da prođe dovoljno vremena za eritropoezu i iskorištavanje željeza. U slučaju da je pacijentu potrebno dodatno popunjavanje zaliha željeza, potrebu za željezom treba ponovo izračunati koristeći Tabelu 1 u tekstu iznad (vidjeti dio 5.1).

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

Pojedinačna maksimalna dnevna doza od 200 mg željeza ne smije da se prekorači kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji zavise od hemodijalize (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Upotreba lijeka FERAPPLIC nije ispitana kod djece i stoga se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 14 godina.

Način primjene

FERAPPLIC smije da se primenjuje samo intravenski:

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

FERAPPLIC ne smije da se primenjuje subkutano ili intramuskularno.

Intravenska injekcija

FERAPPLIC se može primjenjivati intravenskom injekcijom kao nerazblažena otopina. Maksimalna pojedinačna doza je 15 mg željeza po kg tjelesne težine ali ne smije biti veća od 1000 mg željeza. Brzine primjene prikazane su u Tabeli 2:

Tabela 2: Brzine primjene za intravensku injekciju lijeka FERAPPLIC

Potreban volumen lijeka FerapPLIC	Odgovarajuća doza željeza	Brzina primjene/minimalno vrijeme primjene
2 do 4 mL	100 do 200 mg	Nema propisanog minimalnog vremena
>4 do 10 mL	>200 do 500 mg	100 mg željeza/min
>10 do 20 mL	>500 do 1,000 mg	20 minuta

Intravenska infuzija

FERAPPLIC se može primjenjivati intravenskom infuzijom, pri čemu se mora razblažiti. Maksimalna pojedinačna doza je 20 mg željeza po kg tjelesne težine, ali ne smije biti veća od 1000 mg željeza.

Za infuziju, FERAPPLIC smije da se razblaži samo sa sterilnim 0,9% m/V rastvorom natrijum-hlorida kao što je prikazano u Tabeli 3. Napomena: radi stabilnosti, FERAPPLIC se ne smije razrjeđivati do koncentracija manjih od 2 mg željeza/mL (ne uključujući volumen disperzije željezo-karboksimaltoze). Za uputstvo o razblaživanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Tabela 3: Plan razblaživanja lijeka FERAPPLIC za intravensku infuziju

Potreban volumen lijeka FERAPPLIC	Odgovarajuća doza željeza	Najveća količina sterilnog 0,9% m/V rastvora natrijum-hlorida	Najkraće vrijeme primjene
2 do 4 mL	100 do 200 mg	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

Primjena lijeka FERAPPLIC je kontraindikovana u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na aktivnu supstancu, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- poznata ozbiljna preosjetljivost na druge parenteralne preparate željeza
- anemija koja nije uzrokovana nedostatkom željeza, npr. druge mikrocitne anemije
- dokazani višak željeza ili poremećaji u iskorištavanju željeza

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Reakcije preosjetljivosti

Parenteralno primjenjeni preparati željeza mogu da uzrokuju reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne i anafilaktičke reakcije koje mogu biti potencijalno smrtonosne. Prijavljene su i reakcije preosjetljivosti nakon prethodnih doza parenteralnih kompleksa željeza koje su primjenjene bez pojave događaja. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su se razvile u *Kounis-ov* sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

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

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

FERAPPLIC smije da se primjenjuje pacijentima samo onda kada je odmah dostupno osoblje obučeno za procjenu 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 primjene lijeka FERAPPLIC. Ako se prilikom primjene pojave reakcije preosjetljivosti ili znakovi nepodnošenja lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti. Mora biti dostupna oprema za kardiorespiratornu reanimaciju i oprema za tretman akutnih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija, uključujući i rastvor adrenalina 1:1000 u injekciji. Dodatno liječenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima potrebno je primjeniti prema potrebi.

Hipofosfatemična osteomalacija

Simptomatska hipofosfatemija koja dovodi do osteomalacije i preloma koji zahtjevaju kliničku intervenciju, uključujući hirurški zahvat, prijavljena je nakon stavljanja lijeka u promet. Od pacijenata je potrebno zahtijevati da zatraže medicinsku pomoć ako osećaju umor koji se pogoršava, uz mialgiju ili bol u kostima. Nivo fosfata u serumu potrebno je pratiti kod pacijenata podvrgnutih višekratnoj primjeni visokih doza lijeka ili dugotrajnom liječenju, kao i kod onih sa postojećim faktorima rizika od hipofosfatemije. U slučaju perzistirajuće hipofosfatemije potrebno je preispitati liječenje sa željezo karboksimaltozom.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom jetre, parenteralno željezo smije da se primjenjuje samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre gdje je preopterećenje željezom precipitirajući faktor, posebno kod bolesti kao što je kasna kožna porfirija (lat. *Porphyria cutanea tarda*, PCT), mora se izbjegavati parenteralna primjena željeza. Preporučuje se pažljivo praćenje vrijednosti željeza radi izbjegavanja preopterećenja željezom.

Nema dostupnih podataka o sigurnosti lijeka za pacijente sa hroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi koji primaju pojedinačne doze veće od 200 mg željeza.

Infekcija

Parenteralno željezo mora da se primjenjuje sa oprezom u slučaju akutne ili hronične infekcije, astme, ekcema ili atopičnih alergija. Preporučuje se prekid liječenja lijekom FERAPPLIC kod pacijenata sa aktivnom bakterijemijom. Kod pacijenata sa hroničnom infekcijom potrebno je stoga procijeniti odnos koristi i rizika, uzimajući u obzir supresiju eritropoeze.

Ekstravazacija

Tokom primjene lijeka FERAPPLIC potreban je oprez kako bi se izbjeglo paravensko curenje. Paravensko curenje lijeka FERAPPLIC na mjestu primjene može dovesti do iritacije kože i potencijalno dugotrajne smeđe diskoloracije na mjestu primjene. U slučaju paravenskog curenja, primjena lijeka FERAPPLIC se mora odmah prekinuti.

Pedijatrijska populacija

Upotreba lijeka FERAPPLIC nije ispitana kod djece.

Pomoćne supstance

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

Bočica sa 2 mL otopine za injekciju/infuziju sadrži manje od 1 mmol (23 mg) *natrijuma* po bočici, tj. suštinski je bez natrijuma.

Bočica sa 10 mL otopine za injekciju/infuziju sadrži maksimalno 59 mg natrijuma po bočicim što odgovara 2,95% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Bočica sa 20 mL otopine za injekciju/infuziju sadrži maksimalno 118 mg natrijuma po bočicim što odgovara 5,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Resorpcija oralnog oblika željeza je smanjena kada se ono primjenjuje istovremeno sa parenteralnim oblicima željeza. Ako je potrebna, terapija peroralnim oblikom željeza se stoga ne smije započinjati prije nego što prođe 5 dana nakon posljednje primjene lijeka FERAPPLIC.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o upotrebi lijeka FERAPPLIC kod trudnica (vidjeti dio 5.1). Prije primjene tokom trudnoće potrebna je pažljiva procjena koristi i rizika, a lijek FERAPPLIC se ne smije primjenjivati tokom trudnoće osim ako to nije nužno.

Nedostatak željeza koji se pojavljuje u prvom tromjesečju trudnoće u mnogim se slučajevima može liječiti oralnim preparatima željeza. Liječenje lijekom FERAPPLIC mora da se ograniči na drugo i treće tromjesečje ako se procjeni da je korist primjene veća od potencijalnog rizika za majku i fetus.

Kod primjene parenteralnih preparata željeza tokom trudnoće može se javiti fetalna bradikardija. Ona je obično prolazna i posljedica je reakcije preosjetljivosti majke. Plod je potrebno pažljivo pratiti tokom intravenske primjene parenteralnih preparata željeza kod trudnica.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da željezo koje otpušta FERAPPLIC može proći placentarnu barijeru i da njegova primjena tokom trudnoće može uticati na razvoj kostiju kod fetusa (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Klinička ispitivanja pokazala su da je prelazak željeza iz lijeka FERAPPLIC u majčino mlijeko zanemariv ($\leq 1\%$). Na osnovu ograničenih podataka o ženama koje doje, malo je vjerovatno da lijek FERAPPLIC predstavlja rizik za dojenče.

Plodnost

Nema podataka o efektu lijeka FERAPPLIC na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama primjena lijeka FERAPPLIC nije imala uticaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

4.8. Neželjena djelovanja

Tabela 4 predstavlja neželjene reakcije na lijek (engl. *adverse drug reactions*, ADR) prijavljene tokom kliničkih ispitivanja u kojima je >8000 ispitanika primalo FERAPPLIC, kao i neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (za pojedinosti vidjeti napomene uz tabelu).

Najčešća prijavljivana neželjena reakcija je mučnina (pojavljuje se kod 2,9% ispitanika), nakon čega slijede reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije, hipofosfatemija, glavobolja, naleti crvenila praćeni osjećajem vrućine (flushing), vrtoglavica i hipertenzija. Reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije sastoje se od nekoliko neželjenih reakcija koje su pojedinačno povremene ili rijetke. Najozbiljnije neželjene reakcije su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije (rijetko); prijavljeni su smrtni slučajevi. Dodatne pojedinosti pogledajte u dijelu 4.4.

Tabela 4: Neželjene reakcije na lijek zabilježene tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasa sistema organa	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznata učestalost ⁽¹⁾
Poremećaji imunog sistema		Preosjetljivost	Anafilaktoidne/ Anafilaktičke reakcije	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipofosfatemija			
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica	Parastezija, disgeuzija		Gubitak svijesti ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji			Anksioznost ⁽²⁾	
Kardiološki poremećaji		Tahikardija		<i>Kounis-ov</i> sindrom ⁽¹⁾
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila praćeni osjećajem vrućine (flushing), hipertenzija	Hipotenzija	Flebitis, sinkopa ⁽²⁾ , presinkopa ⁽²⁾	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja	Bronhospazam ⁽²⁾	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje, dispepsija, abdominalni bol,	Flatulencija	

		konstipacija, dijareja		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, urtikarija, eritem, osip ⁽³⁾	Angioedem ⁽²⁾ , bljedilo ⁽²⁾ , promjena boje kože na udaljenim mjestima ⁽²⁾	Edem lica ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Mialgija, bol u leđima, artralgiya, bol u udovima, mišićni spazmi		Hipofosfatemična osteomalacija ⁽¹⁾
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu primjene 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 alanin aminotransferaze, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje gama-glutamilttransferaze, povećanje laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje alkalne fosfataze u krvi,		

1. Neželjene reakcije prijavljene isključivo nakon stavljanja lijeka u promet, procijenjena kao rijetka.
2. Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet koje su takođe uočene u kliničkom okruženju.
3. Uključuje sljedeće preferirane termine: osip (pojedinačna neželjena reakcija određena je kao povremena) i eritemski, generalizovani, makularni, makulopapularni, pruritički osip (sve pojedinačne neželjene reakcije određene su kao rijetke).
4. Uključuje, ali nije ograničeno na sljedeće preferirane termine: bol, hematome, diskoloraciju, ekstravazaciju, iritaciju i reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije (sve pojedinačne neželjene reakcije određene su kao povremene) i parestezije (pojedinačna neželjena reakcija određena kao retka).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Primjena lijeka FERAPPLIC u količinama većim od potrebnih za korigovanje nedostatka željeza u trenutku primjene, može uzrokovati preopterećenje željezom što na kraju može dovesti do hemosideroze. Praćenje parametara željeza, kao što su serumski feritin i saturacija transferina, može pomoći u prepoznavanju

akumulacije željeza. Ako je došlo do akumulacije željeza, sprovodi se liječenje u skladu sa medicinskim standardima, tj. treba razmotriti primjenu lijekova za heliranje željeza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: trovalentno željezo, parenteralni preparati

ATC šifra: B03AC

Mehanizam dejstva

FERAPPLIC otopina za injekciju/infuziju je koloidni rastvor željeza u obliku željezo-karboksimaltoze kompleksa.

Kompleks je osmišljen tako da na kontrolisani način obezbjedi iskoristivo željezo za proteine koji vrše prenos željeza i taloženje željeza u tijelu (transferin, odnosno feritin).

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

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

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost i sigurnost željezo-karboksimaltoze ispitivana je u različitim terapijskim područjima u kojima je nužna intravenska primjena željeza radi nadomještanja nedostatka željeza. Glavna ispitivanja detaljnije su opisana u nastavku.

Kardiologija

Hronična srčana insuficijencija

Ispitivanje CONFIRM-HF bilo je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje sa dvije grupe u kojem se uspoređivalo željezo karboksimaltoza (n=150) sa placebo (n=151) kod ispitanika sa hroničnom srčanom insuficijencijom i nedostatkom željeza u periodu liječenja od 52 nedjelje. Prvog dana i u 6. nedjelji (faza korekcije) ispitanici su primili željezo karboksimaltozu prema pojednostavljenom rasporedu doziranja s obzirom na početni Hb i tjelesnu težinu na skriningu (vidjeti dio 4.2), placebo ili nisu primili lijek. U 12, 24. i 36. nedjelji (faza održavanja) ispitanici su primili željezo karboksimaltozu (500 mg željeza) ili placebo ako je feritin u serumu bio <100 ng/mL ili 100-300 ng/mL sa saturacijom transferina (TSAT) <20%. Korist od liječenja željezo karboksimaltozom u poređenju sa placebo demonstrirana je primarnim ishodom efikasnosti, promjenom u 6-minutnom testu hodanja (engl. *6-minute walk test*, 6MWT) od početka ispitivanja do 24. nedjelje (33 ±11 metara, p=0,002). Taj efekat se održao tokom cijelog ispitivanja do 52. nedjelje (36 ±11 metara, p<0,001).

Ispitivanje EFFECT-HF bilo je otvoreno (sa slijepom procjenom krajnjeg ishoda), randomizovano ispitivanje sa dvije grupe u kojem se uspoređivalo željezo karboksimaltoza (n=86) sa standardnom terapijom (n=86) kod ispitanika sa hroničnom srčanom insuficijencijom i nedostatkom željeza u periodu liječenja od 24 nedjelje. Prvog dana i u 6. nedjelji (faza korekcije) ispitanici su primili željezo karboksimaltozu prema pojednostavljenom rasporedu doziranja s obzirom na početni Hb i tjelesnu težinu na skriningu (vidjeti dio 4.2) ili standardnu terapiju. U 12. nedjelji (faza održavanja) ispitanici su primili željezo karboksimaltozu (500 mg željeza) ili standardnu terapiju ako je vrijednost feritina u serumu bila <100 ng/mL ili 100 do 300 ng/mL uz TSAT <20 %. Korist od liječenja željezo karboksimaltozom u poređenju sa standardnom terapijom demonstrirana je primarnim ishodom efikasnosti, promjenom u maksimalnom VO2 od početka ispitivanja do 24. nedjelje (prosječni LS 1,04 ±0,44, p = 0,02).

Nefrologija

Hronična bolest bubrega kod pacijenata koji zavise od hemodijalize

Ispitivanje VIT-IV-CL-015 bilo je otvoreno ispitivanje na randomizovanim usporednim grupama za poređenje željezo karboksimaltoze (n=97) sa željezo saharozom (n=86) kod ispitanika sa anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza koji su na hemodijalizi. Ispitanici su primali željezo karboksimaltozu ili željezo saharozu 2 do 3 puta nedjeljno u pojedinačnim dozama od 200 mg željeza direktno u dijalizator sve do postizanja pojedinačno izračunate kumulativne doze željeza (srednja kumulativna doza željeza kod željezo karboksimaltoze: 1700 mg). Primarni ishod efikasnosti bio je procenat ispitanika koji su postigli povećanje Hb od $\geq 1,0$ g/dl četiri nedjelje nakon početka ispitivanja. Četiri nedjelje nakon početka ispitivanja 44,1% ispitanika reagovalo je na liječenje željezo karboksimaltozom (tj. povećanje Hb $\geq 1,0$ g/dl) u poređenju sa 35,3% na željezo saharozu ($p = 0,2254$).

Hronična bolest bubrega kod pacijenata koji ne zavise od hemodijalize

Ispitivanje 1VIT04004 bilo je otvoreno, randomizovano, aktivno kontrolisano ispitivanje za procjenu bezbjednosti i efikasnosti željezo karboksimaltoze (n=147) u poređenju sa oralnim željezom (n = 103). Ispitanici u grupi koja je dobijala željezo karboksimaltozu primali su 1000 mg željeza na početku ispitivanja i 500 mg željeza 14. i 28. dana, ako je TSAT bio $<30\%$ i serumski feritin <500 ng/mL prilikom svake posjete posebno. Ispitanici u grupi na oralnom željezu primali su 65 mg željeza tri puta dnevno u obliku željezo sulfata od početka ispitivanja do 56. dana. Ispitanici su kontrolno praćeni do 56. dana. Primarni ishod efikasnosti 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 željezo karboksimaltozu u odnosu na 34,7% ispitanika u grupi na oralnom željezu ($p < 0,001$). Srednja promjena hemoglobina do 56. dana/završetka ispitivanja bila je 1,0 g/dl u grupi koja je primala željezo karboksimaltozu i 0,7 g/dl u grupi na oralnom željezu ($p = 0,034$, 95% CI: 0.0, 0.7).

Gastroenterologija

Inflamatorna bolest crijeva

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

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

Zdravlje žena

Nakon porođaja

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

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

Trudnoća

Intravenski lijekovi koji sadrže željezo ne smiju se primjenjivati tokom trudnoće ako to nije nužno. Liječenje primjenom željeza karboksimaltoze mora se ograničiti na drugo i treće tromjesečje ako se procjeni da je korist primjene veća od potencijalnog rizika za majku i fetus, vidjeti dio 4.6.

Ograničeni podaci o bezbjednosti za trudnice dostupni su iz ispitivanja FER-ASAP-2009-01, randomizovanog, otvorenog ispitivanja sa dvije grupe u kojem se upoređivala primjena željeza karboksimaltoze (n=121) sa oralnim željezo-sulfatom (n=115) kod trudnica u drugom i trećem tromjesečju sa anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza u periodu liječenja od 12 nedjelja. Ispitanice su primale željezo karboksimaltozu u kumulativnim dozama od 1000 mg ili 1500 mg željeza (srednja kumulativna doza: 1029 mg željeza) na osnovu Hb i tjelesne težine na skriningu ili 100 mg oralnog željeza dva puta dnevno u razdoblju od 12 nedjelja. Incidenca neželjenih događaja povezanih sa liječenjem bila je slična između žena liječenih primjenom željeza-karboksimaltoze i onih liječenih oralnim željezom (11,4 % u grupi koja je primala željeza-karboksimaltozu; 15,3 % u grupi na oralnom željezu). Najčešće prijavljivani neželjeni događaji povezani sa liječenjem bili su mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena i glavobolja. Apgar skor novorođenčadi kao i parametri željeza kod novorođenčadi bili su slični između liječenih grupa.

Praćenje feritina nakon supstitucione terapije

Ograničeni podaci iz ispitivanja VIT-IV-CL-008 pokazuju da se vrijednosti feritina ubrzano smanjuju 2 do 4 nedjelje nakon supstitucione terapije, a sporije nakon toga. Tokom 12 nedjelja praćenja u ispitivanju, srednje vrijednosti feritina nisu pale na nivo za koji bi se moglo razmotriti ponovno liječenje. Stoga, dostupni podaci ne pokazuju jasno optimalno vrijeme za ponovno ispitivanje feritina, iako se kontrola vrijednosti feritina prije isteka 4 nedjelje od terapije nadoknade željeza čini preuranjenom. Stoga se preporučuje da daljnju kontrolu feritina treba da sprovede kliničar na osnovu stanja pojedinačnog pacijenta.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Pozitronskom emisionom tomografijom dokazano je da se ⁵⁹Fe i ⁵²Fe iz željeza-karboksimaltoze brzo eliminisalo iz krvi, prešlo u koštanu srž i deponovalo u jetri i slezeni. Nakon primjene pojedinačne doze željeza-karboksimaltoze od 100 do 1000 mg željeza kod ispitanika sa nedostatkom željeza, najveće ukupne vrijednosti željeza 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

Željezo primjenjeno putem injekcije ili infuzije brzo se eliminisalo iz plazme, poluvrijeme je bilo u rasponu od 7 do 12 sati, a srednje vrijeme zadržavanja (engl. *mean residence time*, MRT) od 11 do 18 sati. Eliminacija željeza putem bubrega bila je zanemariva.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka

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

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na kunićima koji su dobijali preparat željeza, željezo 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 procjene karcinogenog potencijala željeza-karboksimaltoze. Nisu uočeni dokazi o mogućem alergijskom ili imunotoksičnom potencijalu. Kontrolisano *in-vivo* ispitivanje pokazalo je da nema unakrsne reaktivnosti željeza-karboksimaltoze sa antidekstranskim antitjelima. Nakon intravenske primjene nije uočena lokalna iritacija ili netolerancija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Natrijum-hidroksid (E524) (za prilagođavanje pH);

Hlorovodonična kiselina, koncentrovana (E507) (za prilagođavanje pH);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lijek se ne smije mješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

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

6.3. Rok trajanja

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 primjenu moraju se odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebe odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja pri upotrebi. Lijek se mora primjenjivati 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, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja prije 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, lijek se mora odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, korisnici preuzimaju odgovornost za vrijeme i uslove čuvanja prije upotrebe, a to ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se lijek ne nalazi u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon razblaživanja ili prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica (staklo tip I) sa zatvaračem od sive hlorobutil gume i aluminijskom kapicom koja sadrži:

2 mL otopine za injekciju/infuziju (100 mg željeza)

10 mL otopine za injekciju/infuziju (500 mg željeza)

20 mL otopine za injekciju/infuziju (1000 mg željeza)

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

FERAPPLIC se smije mješati samo sa sterilnim 0,9% m/V rastvorom natrijum-hlorida. Ne smiju se koristiti drugi intravenski rastvori za razblaživanje, niti terapijska sredstva, jer postoji mogućnost precipitacije i/ili interakcije. Za uputstvo o razblaživanju, vidjeti dio 4.2.

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

6.7. Režim izdavanja

ZU-Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

NOSITELJE DOZVOLE

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FERAPPLIC, 50 mg, otopina za injekciju/infuziju, bočica 2 ml: 04-07.3-1-12183/23 od 28.07.2025. godine

FERAPPLIC, 50 mg, otopina za injekciju/infuziju, bočica 10 ml: 04-07.3-1-12184/23 od 28.07.2025. godine

FERAPPLIC, 50 mg, otopina za injekciju/infuziju, bočica 20 ml: 04-07.3-1-12185/23 od 28.07.2025. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

28.07.2025. godine