

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FERDEPO 500 mg/10 mL I.V. enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1 mL'sinde etkin madde olarak 50 mg elemental demire eşdeğer 178,57 mg demir karboksimaltoz, 10 mL'sinde (toplam hacim) 500 mg elemental demire eşdeğer 1,7857 g demir karboksimaltoz içermektedir

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için) k.m
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

FERDEPO, 1 mL'de, 0,014 mmol'e kadar sodyum hidroksit (0,31 mg'a kadar sodyum), 0,18 mmol'e kadar sodyum klorür (4,2 mg sodyum) içerebilir.

FERDEPO, 1 mL'de toplam 4,51 mg'a kadar sodyum, her 10 mL'lik flakonda toplam 45,1 mg'a kadar sodyum içerebilir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

Gözle görünür partikül içermeyen, koyu kahverengi, şeffaf olmayan, sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FERDEPO, aşağıda verilen durumlarda görülen demir eksikliğinin tedavisinde endikedir:

- Gastrointestinal sistemden demir emiliminin bozulduğu durumlarda gelişen demir eksikliği anemisinde,
- Aktif gastrointestinal kanaması olan hastalarda gelişen demir eksikliği anemisinde,
- Total veya subtotal gastrektomili hastalarda gelişen demir eksikliği anemisinde,
- Oral demir tedavisini tolere edemeyen demir eksikliği anemisi olgularında,
- Oral demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisinde,
- Hızlı bir şekilde demir sağlanması için klinik ihtiyacın olduğu durumlarda,

- Eritropoetin (EPO) tedavisi alan diyalize bağımlı olan veya olmayan kronik böbrek yetmezliği hastalarında demir eksikliği varlığında,
- Amerikan New York Kalp Birliği (NYHA)'nin evrelemesine göre Evre II ve üzeri kalp yetmezliği olan hastalarda, demir eksikliği (ferritin <100 mcg/L) ve demir eksikliği anemisi durumlarında endikedir.

FERDEPO gebeliğin ilk 3 aylık döneminde önerilmemelidir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü 3 aylık döneminde ise hekimin zorunlu bulunduğu hallerde kullanılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

FERDEPO uygulanması sırasında ve her bir uygulamayı takiben, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının semptomları ve belirtileri açısından hastalar dikkatlice takip edilmelidir.

FERDEPO sadece anafilaktik reaksiyonları acilen değerlendirme ve yönetme eğitimi almış personelin varlığında, tüm resüsitasyon araçlarının sağlandığı yerlerde uygulanmalıdır. Her FERDEPO uygulamasını takiben hasta en az 30 dakika boyunca advers etkiler açısından gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

FERDEPO pozolojisi basamaklı yaklaşım ile takip edilir: (1) kişisel demir ihtiyacının belirlenmesi, (2) demir dozunun hesaplanması ve uygulanması, (3) demir verilmesi sonrası değerlendirmeler. Bu basamaklar aşağıda detaylı bir şekilde yer almaktadır:

1. basamak: Kişisel demir ihtiyacının belirlenmesi

FERDEPO ile toplam demir ihtiyacının belirlenmesi için kişisel demir ihtiyacı kişinin vücut ağırlığı ve hemoglobin (Hb) düzeyine göre belirlenir (bkz. Tablo 1). Toplam demir ihtiyacını karşılamak için 2 doz gerekebilir, maksimum kişisel demir dozları için Basamak 2'ye bakınız.

Tablo 1: **Toplam** Demir gereksiniminin belirlenmesi

Hb		Vücut ağırlığı		
g/dL	mmol/L	<35 kg	35- <70 kg	≥70 kg
<10	<6,2	30 mg/kg vücut ağırlığı	1500 mg	2000 mg
10- <14	6,2- <8,7	15 mg/kg vücut ağırlığı	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg vücut ağırlığı	500 mg	500 mg

2. basamak: Maksimum kişisel demir dozunun hesaplanması ve uygulanması
Yukarıda tabloda belirlenen toplam demir gereksinimini baz alarak, FERDEPO uygun dozları aşağıdaki noktaları gözeterek verilmelidir:

14 yaş ve üzeri yetişkinler ve adolesanlar

Tek bir FERDEPO uygulaması aşağıdakileri aşmamalıdır:

- 15 mg/kg vücut ağırlığını (intravenöz enjeksiyonla uygulamada) veya 20 mg/kg vücut ağırlığını (intravenöz infüzyon ile uygulamada)
- 1.000 mg demiri (20 mL FERDEPO)

Haftada maksimum önerilen kümülatif FERDEPO dozu 1.000 mg demirdir (20 mL FERDEPO). Toplam demir ihtiyacı fazla ise ek doz uygulaması ilk dozdan en az 7 gün sonra yapılmalıdır.

1 ila 13 yaş arası çocuklar ve ergenler

Tek bir FERDEPO uygulaması aşağıdakileri aşmamalıdır:

- 15 mg demir/kg vücut ağırlığı
- 750 mg demir (15 mL FERDEPO)

FERDEPO'nun önerilen maksimum haftalık kümülatif dozu haftada 750 mg demirdir (15 mL FERDEPO). Toplam demir ihtiyacı fazla ise ek doz uygulaması ilk dozdan en az 7 gün sonra yapılmalıdır.

3. basamak: Demir verilmesi sonrası değerlendirmeler

Her hastanın durumuna göre hekim tarafından hasta tekrar değerlendirilmelidir. Eritropoez ve demir kullanımına yeterince zaman vermek amacı ile Hb düzeyi en son FERDEPO uygulamasını takiben 4 hafta geçmeden değerlendirilmemelidir. Daha fazla demire ihtiyaç durumunda, demir gereksinimi yeniden hesaplanmalıdır (bkz 1. basamak).

Uygulama şekli:

FERDEPO yalnızca intravenöz yolla uygulanmalıdır:

- enjeksiyon ile,
- infüzyon ile veya,
- hemodiyaliz esnasında diyalizörün venöz kısmına direkt olarak sulandırmadan.

FERDEPO subkütan veya intramüsküler yolla uygulanmamalıdır.

İntravenöz enjeksiyon

FERDEPO sulandırmaksızın intravenöz enjeksiyonla verilebilir. 14 yaş ve üzeri yetişkinlerde ve ergenlerde, tek seferde verilecek maksimum doz 15 mg/kg vücut ağırlığı olup, toplam 1.000 mg demiri geçmemelidir. 1-13 yaş arası çocuklarda tek seferde uygulanacak maksimum doz 15 mg/kg vücut ağırlığı olup, toplam doz 750 mg demiri geçmemelidir. Uygulama hızı Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: FERDEPO intravenöz enjeksiyon uygulama hızı

FERDEPO	Demir	Minimum uygulama süresi
2 ila 4 mL	100 ila 200 mg	Minimum uygulama süresi yoktur
>4 ila 10 mL	>200 ila 500 mg	100 mg demir/dakika
>10 ila 20 mL	>500 ila 1000 mg	15 dakika

İntravenöz infüzyon

FERDEPO, sulandırılması gereken durumlarda intravenöz infüzyon ile uygulanabilir. 14 yaş ve üzeri yetişkinlerde ve ergenlerde, tek seferde verilecek maksimum doz 20 mg/kg vücut ağırlığı olup, toplam 1.000 mg demiri geçmemelidir. 1-13 yaş arası çocuklarda tek seferde uygulanacak maksimum doz 15 mg/kg vücut ağırlığı olup, toplam 750 mg demiri geçmemelidir.

FERDEPO, infüzyonla uygulandığında, Tablo 3’de belirtildiği gibi yalnızca steril %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilmelidir.

Not: Stabiliteleriyle ilgili nedenlerle, FERDEPO 2 mg demir/mL’den daha düşük konsantrasyonda seyreltilmemelidir (ferrik karboksimaltoz solüsyonu volümü hariç). Tıbbi ürünün uygulamadan önce seyreltilmesine ilişkin daha fazla talimat için Bölüm 6.6’ya bakınız.

Tablo 3: FERDEPO intravenöz infüzyon seyreltme planı

FERDEPO	Demir	Steril %0,9 sodyum klorür çözeltisinin maksimum miktarı	Minimum uygulama süresi
2 ila 4 mL	100 ila 200 mg	50 mL	Minimum uygulama süresi yoktur
>4 ila 10 mL	>200 ila 500 mg	100 mL	6 dakika
>10 ila 20 mL	>500 ila 1000 mg	250 mL	15 dakika

Uygulama süresince oral demir alımı kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

1 yaşından küçük çocuklar:

Demir karboksimaltozun etkililiği ve güvenliliği 1 yaşın altındaki çocuklarda araştırılmamıştır. Bu nedenle FERDEPO'nun bu yaş grubundaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Karaciğer hastalarında FERDEPO, ancak çok gerekli olduğunda yarar/risk değerlendirmesinden sonra kullanılmalıdır.

Hemodiyalize bağımlı kronik böbrek hastalığı olan 14 yaş ve üstü yetişkinler ve ergenlerde günde maksimum tek doz 200 mg demir aşılmamalıdır.

Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı olan 1 ila 13 yaş arası çocuklarda demir karboksimaltozun etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Bu nedenle FERDEPO'nun hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı olan 1 ila 13 yaş arası çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda FERDEPO kullanımını sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur, yetişkinlerde olduğu gibi normal doz uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

FERDEPO kullanımını aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Ferrik karboksimaltoz kompleksine ya da FERDEPO'ya ya da Bölüm 6.1'de listelenen bileşenlerinden herhangi birine karşı gelişen aşırı duyarlılık,
- Diğer parenteral demir preparatlarına karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Demir eksikliğinden kaynaklanmayan anemi, örneğin diğer mikrositik anemiler,
- Aşırı demir yüklenmesini ya da demir kullanımından kaynaklanan rahatsızlıkları gösteren kanıtlar olması.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Duyarlılık reaksiyonları

Parenteral olarak uygulanan demir ilaçları, ciddi ve potansiyel fatal anafilaktik aşırı duyarlılık reaksiyonlarına sebep olabilir. Parenteral demir komplekslerinin önceden sorunsuz seyreden dozlarından sonra da aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Kounis sendromuna ilerleyen

hipersensitivite reaksiyonları (miyokard enfarktüsüne neden olabilen akut alerjik koroner arteriyospazm, bkz. Bölüm 4.8) bildirilmiştir.

Şiddetli astım, egzama veya diğer atopik alerji öyküsü ile ilaç alerjisi olduğu bilinen hastalarda risk artmaktadır. İmmun sistem hastalıkları ya da inflamasyon durumlarında (örn. sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit) parenteral demir komplekslerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da artış olmaktadır.

FERDEPO sadece anafilaktik reaksiyonları acilen değerlendirme ve yönetme eğitimi almış personelin varlığında, tüm resüsitasyon araçlarının sağlandığı yerlerde uygulanmalıdır. Her FERDEPO uygulamasını takiben hasta en az 30 dakika boyunca advers etkiler açısından gözlenmelidir. Uygulama esnasında aşırı duyarlılık reaksiyonları veya intolerans belirtileri meydana gelirse tedavi hemen durdurulmalıdır. Akut anafilaktik reaksiyonları yönetmek için, kalp-solunum resüsitasyon araçları ve 1:1000 enjektabl/adrenalin çözeltisini de içeren malzemeler hazır bulundurulmalıdır. Gerekli olduğu durumlarda, antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ek tedavi olarak verilebilir.

Hipofosfatemik osteomalazi

Tedavi sonrası osteomalaziye ve cerrahi dahil klinik müdahale gerektiren kırıklara yol açan semptomatik hipofosfatemi olguları bildirilmiştir. Miyalji ve kemik ağrılarının eşlik ettiği gittikçe artan yorgunluk yaşayan hastaların tıbbi destek talep etmeleri gerekmektedir. Yüksek dozlarda çok sayıda tedavi alan veya uzun süreli tedavi uygulanan ve hipofosfatemi açısından risk faktörleri taşıyan hastaların serum fosfat düzeyleri izlenmelidir. Dirençli hipofosfatemi olgularında, ferrik karboksimaltoz tedavisi gözden geçirilmelidir.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği

Karaciğer işlev bozukluğu bulunan hastalarda, parenteral demir yalnızca dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. Parenteral demir aşırı demir yüklenmesinin tetikleyici ve kötüleştirici bir faktör olduğu karaciğer işlev bozukluğu hastalarında, özellikle Kütanöz Porfiri Tarda (PCT) vakalarında kullanılmamalıdır. Aşırı demir yüklenmesini önlemek için demir statüsünün dikkatle izlenmesi tavsiye edilir.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında tek seferde 200 mg'dan daha fazla demir uygulamalarına ait güvenilirlik verileri bulunmamaktadır.

Enfeksiyon

Akut veya kronik enfeksiyon, astım, egzama ya da atopik alerji vakalarında parenteral demir kullanırken dikkatli olunmalıdır. Devam eden bakteriyemisi bulunan hastalarda FERDEPO

uygulamasının durdurulması tavsiye edilir. Kronik enfeksiyonlu hastalarda, eritropoiezin baskılandığı da hesaba katılarak bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Ekstravazasyon

FERDEPO uygulanırken paravenöz sızıntıyı önlemek için önlem alınmalıdır. Uygulama bölgesinde FERDEPO'nun paravenöz sızıntısı derinin tahriş olmasına ve renginin kahverengiye dönüşmesine yol açar. Paravenöz sızıntı durumunda, FERDEPO uygulaması hemen durdurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda demir içeren ürünlerin yanlışlıkla alınması ölümcül zehirlenmeye yol açabilir. Çocukların erişemeyeceği yerlerde saklanmalıdır.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her mL'de 4,51 mg'a (0,196 mmol) kadar sodyum, her 10 mL'lik flakonda ise 45,1 mg'a (1,96 mmol) kadar sodyum ihtiva edebilir. Bu, DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %2,26'sına eşdeğerdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tüm parenteral demir preparatlarında olduğu gibi, FERDEPO, oral demir preparatlarıyla birlikte kullanıldığında oral demir absorpsiyonunu azaltabilir. Bu nedenle oral demir tedavisine FERDEPO uygulaması bittikten en erken 5 gün sonra başlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Bildirilmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

- Bu gebelik kategorisine rağmen hekim, gebenin ilacı kullanıp kullanmaması konusundaki nihai kararını; gebelik haftasına, gebenin var olan/tespit edilen hastalığına ve diğer özelliklerine göre ayrıntılı yarar-risk değerlendirmesi yaparak vermelidir.
- Risk kategorileri ilacın gebelikteki potansiyel riski konusunda sağlık personeline yardımcı olmakla birlikte, hekimin değerlendirmesi esastır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda demir karboksimaltoz kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle gebelik sırasında kullanılmadan önce, dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalı ve açık bir biçimde gerekli değilse gebelik sırasında FERDEPO kullanılmamalıdır.

Hamileliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan demir eksikliği anemisi, birçok vakada oral demir ile tedavi edilebilir. FERDEPO'nun fetüs ve anne için olan potansiyel riskine karşılık yarar yönü ağır bastığı değerlendirilirse, tedavi ikinci ya da üçüncü trimester ile sınırlandırılmalıdır.

Parenteral demirlerin uygulanmasını takiben fetal bradikardi oluşabilir. Genellikle geçicidir ve annede aşırı duyarlılık reaksiyonunun bir sonucudur. Doğmamış bebek, parenteral demirlerin hamile kadınlara intravenöz uygulanması sırasında dikkatle izlenmelidir.

Hayvanlardan elde edilen veriler, demir karboksimaltozdan salınan demirin plasenta bariyerini geçebildiğini ve ilacın gebelik sırasında kullanımının fetüsün iskelet gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir.

Laktasyon dönemi:

Klinik çalışmalar demir karboksimaltozdan insan sütüne demir transferinin ihmal edilebilir düzeyde ($\leq 1\%$) olduğunu göstermiştir. Emziren kadınlardan elde edilen sınırlı miktardaki veriler esas alındığında, FERDEPO'nun emzirilen çocuk için bir risk teşkil etmesi çok zayıf bir olasılıktır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlar üzerinde ya da klinik dışı üreyebilirlik çalışmalarından elde edilmiş veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında demir karboksimaltoz tedavisinden sonra üreme yeteneğinin etkilenmediği gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FERDEPO'nun araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde olumsuz etki olasılığı çok zayıftır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor: eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Aşağıda bildirilen advers etkiler demir karboksimaltoz alan 9000'den fazla kişinin (1 ila 17 yaş arası >100 çocuk ve ergen dahil) katıldığı klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası bildirilenlerden oluşmaktadır.

En sık bildirilen advers etki bulantı (vakaların %3,2'sinde) olup, bunu enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonları, hipofosfatemi, baş ağrısı, ateş basması, sersemlik ve hipertansiyon takip etmektedir. Enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonları, yaygın olmayan veya seyrek bazı yan etkileri içermektedir.

En ciddi advers reaksiyon anafilaktik reaksiyondur (seyrek); ölümcül vakalar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Seyrek: Anafilaktik olaylar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipofosfatemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Parestezi, tat alma duyusunda bozulma

Bilinmiyor: Bilinç kaybı¹

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Anksiyete²

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi

Bilinmiyor: Kounis sendromu¹

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ateş basması, hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Seyrek: Flebit, senkop², presenkop²

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Bronkospazm²

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı

Yaygın olmayan: Kusma, dispepsi, abdominal ağrı, kabızlık, ishal

Seyrek: Flatulans

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker, eritem, döküntü³

Seyrek: Anjioödem², solukluk², vücudun uygulama bölgesi dışındaki diğer bölgelerinde cilt rengi değişikliği²

Bilinmiyor: Yüz ödemi¹

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji, sırt ağrısı, artralji, ekstremitte ağrısı, kas spazmları

Bilinmiyor: Hipofosfatemik osteomalazi¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon/infüzyon bölgesi reaksiyonları⁴

Yaygın olmayan: Pireksi, bitkinlik, titreme, göğüs ağrısı, periferik ödem, keyifsizlik

Seyrek: İnfluenza benzeri hastalık (başlangıçları birkaç saat ile birkaç gün arasında değişebilir)²

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama-glutamiltansferaz artışı, kan laktat dehidrojenaz artışı, kan alkalik fosfat artışı

¹ Seyrek olduğu tahmin edilen, yalnızca pazarlama sonrasında bildirilen advers ilaç reaksiyonları.

² Pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar klinik çalışmalarda da gözlenmiştir.

³ Aşağıdaki terimleri ifade etmektedir:

Döküntü (yaygın olmayan), eritematöz döküntü, -jeneralize döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, pruritik döküntü (hepsi seyrek)

⁴ Aşağıdaki terimleri ifade etmektedir, fakat bunlarla sınırlı değildir:

Enjeksiyon/infüzyon yerinde -ağrı, -hematom, -renk değişikliği, -ekstravazasyon, -iritasyon, -reaksiyon (hepsi yaygın olmayan), -parestezi (seyrek)

Pediyatrik popülasyon

1 ila 17 yaş arası çocuklar ve ergenler için güvenlilik profili yetişkinlerle karşılaştırılabilir düzeydedir. 7 klinik çalışmada 110 pediyatrik hasta demir karboksimaltoz almış ve hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir. Bildirilen ciddi olmayan yan etkiler şunlardır: hipofosfatemi (n=5), ürtiker (n=5), enjeksiyon/infüzyon bölgesi reaksiyonları (n=4), karın ağrısı (n=2), kızarma (n=2), baş ağrısı (n=2), ateş (n=2), karaciğer enzimlerinde yükselme (n=2) ve döküntü (n=2). Kabızlık, gastrit, hipertansiyon, kaşıntı ve susama sadece bir kez rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

FERDEPO'nun, demir açığını kapatmak için gereken miktardan daha fazla miktarda uygulanması, depolama bölgelerinde demir birikimine ve sonuç olarak da hemosideroza yol açabilir. Serum ferritin ve transferrin doygunluğu (TSAT) gibi demir parametrelerinin izlenmesi, demir birikimini teşhis etmede yardımcı olabilir. Eğer demir birikimi söz konusu olursa bir demir şelatörünün kullanılması düşünülebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antianemik preparatlar, Trivalan demir, parenteral demir preparatları
ATC Kodu: B03AC

FERDEPO enjeksiyonluk/infüzyonluk solüsyon koloidal bir ferrik karboksimaltoz solüsyonudur.

Kompleks, vücuttaki demir transportu yapan ve depolayan proteinler (sırasıyla transferrin ve ferritin) için kullanılabilir demiri kontrollü biçimde sağlamak üzere tasarlanmıştır.

Eritrositlerin radyoaktif-işaretleli ferrik karboksimaltozdan ⁵⁹Fe kullanımının, dozdan sonraki 24. günde, demir eksikliği olanlarda %91-99 arasında ve renal anemili hastalarda %61-84 arasında değiştiğini göstermiştir. FERDEPO tedavisi, retikülosit sayısında, serum ferritin seviyelerinde ve

TSAT (toplam demir bağlama kapasitesi) seviyelerinde normal aralıklar dahilinde bir artışa neden olur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Demir karboksimaltozun terapötik etkililik ve güvenliliği, demir eksikliğini düzeltmek amacıyla intravenöz demir tedavisine gereksinim duyulan farklı terapötik gruplarda çalışılmıştır. Ana çalışmalar aşağıda detaylı olarak anlatılmaktadır.

Kardiyoloji

Kronik kalp yetmezliği

Confirm-HF çalışması, kronik kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda 52 haftalık tedavi boyunca demir karboksimaltoz (n=150) ve plaseboyu (n=151) karşılaştıran çift-kör, randomize, 2-kollu çalışma idi. 1. gün ve 6. haftada (tamamlama fazı), hastalar tarama esnasındaki başlangıç Hb ve vücut ağırlığına göre basitleştirilmiş doz şeması kullanılarak demir karboksimaltoz (bkz. Bölüm 4.2), plasebo almıştır veya herhangi bir doz verilmemiştir. 12, 24 ve 36. haftalarda (idame fazı), serum ferritin <100 ng/mL veya 100-300 ng/mL ve TSAT <%20 ise demir karboksimaltoz (500 mg demir) veya plasebo almıştır. Demir karboksimaltozun plaseboya karşı tedavideki etkisi; primer değerlendirme kriteri olan başlangıca göre 24. haftada 6 dakika yürüme testinde değişiklik ile gösterilmiştir (33 ± 11 metre, p=0,002). Bu etki 52. haftaya kadar devam etmiştir (36 ± 11 metre, p<0,001).

EFFECT-HF çalışması, kronik kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda 24 haftalık tedavi süresi için demir karboksimaltoz (n=86) ile standart bakımı (n=86) karşılaştıran açık etiketli (kör son nokta değerlendirmesi ile), randomize, 2 kollu bir çalışma idi. 1. günde ve 6. haftada (düzeltme aşaması), hastalar tarama sırasında temel Hb ve vücut ağırlığı (bkz. Bölüm 4.2) veya standart bakım kullanılarak basitleştirilmiş bir dozaj şemasına göre demir karboksimaltoz almıştır. 12. haftada (idame fazı), hastalar serum ferritin <100 ng/mL veya 100 ila 300 ng/mL ve TSAT <%20 ise demir karboksimaltoz (500 mg demir) veya standart bakım almıştır. Demir karboksimaltozun standart bakıma göre tedavi faydası, ağırlık ayarlı tepe VO₂'deki başlangıçtan 24. haftaya (LS Ortalama 1,04±0,44, p=0,02) değişimin birincil etkililik son noktasıyla gösterilmiştir.

Nefroloji

Hemodiyalize-bağımlı kronik böbrek hastalığı

VIT-IV-CL-015 çalışması, hemodiyalize giren demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir karboksimaltoz (n=97) ile demir sukrozu (n=86) karşılaştıran açık etiketli, randomize, paralel grup çalışması idi. Hastalar her seferinde 200 mg'lık tek dozlarda haftada 2-3 kez demir karboksimaltoz veya oral demir sukroz almışlardır (ortalama demir karboksimaltoz kümülatif

dozu: 1700 mg). Primer değerlendirme kriteri 4. haftada Hb değerinde başlangıç değerine göre en az 1 g/dL'lik artış olarak tanımlanmıştır. 4. haftada, demir karboksimaltoz ile tedaviye hastaların %44,1'i yanıt verirken (Hb artışı ≥ 1 g/dL), demir sukroz grubunda yanıt verme oranı %35,3 bulunmuştur (p=0,2254).

Diyalize-bağımlı olmayan kronik böbrek hastalığı

1VIT04004 çalışması, demir karboksimaltoz (n=147) ile oral demiri (n=103) etkililik ve güvenilirlik açısından karşılaştıran açık etiketli, randomize, aktif kontrol çalışması idi. Demir karboksimaltoz grubundaki hastalar başlangıçta 1000 mg demir ve 14 ile 28. günlerde ise TSAT<%30 ve ferritin<500 ng/mL ise 500 mg demir almıştır. Oral demir grubundaki hastalar başlangıçtan 56. güne kadar günde 3 kez 65 mg ferröz sülfat almıştır. Hastalar 56. güne kadar takip edildiler. Primer etkililik kriteri, başlangıç ile çalışma sonuna veya uygulama zamanına kadar olan herhangi bir dönemde Hb değerlerinde ≥ 1 g/dL artış sağlayan hasta oranı idi. Primer etkililik kriterine ulaşan hasta oranı demir karboksimaltoz grubunda %60,54 ve oral demir alan grupta ise %34,7 idi (p<0,001). 56. güne kadar hemoglobin değerlerindeki ortalama değişim demir karboksimaltoz grubunda 1 g/dL ve oral demir grubunda 0,7 g/dL bulunmuştur (p=0,034, %95 GA:0,007)

Gastroenteroloji

İnflamatuvar bağırsak hastalığı

VIT-IV-CL-008 çalışması inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) olan hastalarda demir eksikliği anemisini azaltmak için demir karboksimaltoz ile oral ferröz sülfatı karşılaştıran randomize, açık etiketli bir çalışma idi. Hastalar kişisel olarak hesaplanan demir dozuna (Ganzoni formülüne göre) ulaşana kadar (ortalama kümülatif demir dozu: 1490 mg) haftada tek seferde 1000 mg'a kadar demir karboksimaltoz (n=111) veya 12 hafta boyunca günde 2 kez 100 mg demir sülfat (n=49) almıştır. Hb düzeyinde başlangıç değerine göre 12. haftada ortalama artış demir karboksimaltoz grubunda 3,83 g/dL iken oral demir grubunda 3,75 g/dL bulunmuştur (p=0,8016).

FER-IBD-07-COR çalışması, hafif IBH olan hastalarda demir karboksimaltoz ile demir sukrozun etkililiğini karşılaştıran randomize, açık etiketli bir çalışma idi. Demir karboksimaltoz alan hastalar başlangıç Hb ve vücut ağırlığına göre hesaplanan basit doz şeması ile (bkz. Bölüm 4.2) her bir seferde 1000 mg'a varan dozlarda demir alırken, demir sukroz grubu Ganzoni formülü kullanarak bireysel olarak hesaplanan kümülatif demir dozunu, her bir seferde 200 mg olacak şekilde toplam doza ulaşana kadar almıştır. Hastalar 12 hafta boyunca takip edilmiştir. 12. haftada demir karboksimaltoz alan hastaların %65,8'i (n=240, ortalama kümülatif doz 1,414 mg) ve demir sukroz alan hastaların %53,6'sı (n=235, ortalama kümülatif doz 1,207 mg, p=0,004) tedaviye yanıt vermiştir (Hb değerinde ≥ 2 g/dL artış olarak tanımlandı). 12. haftada demir karboksimaltoz alan hastaların %83,8'inde ve demir sukroz alan hastaların %75,9'unda ≥ 2 g/dL'lik bir Hb artışı elde edilmiş veya normal sınırlar içinde bulunmuştur (p=0,019).

Kadın sağlığı

Post-partum

VIT-IV-CL-009 çalışması post partum anemisi olan kadınlarda demir karboksimaltoz (n=227) ile ferröz sülfatın (n=117) etkililiğini karşılaştıran randomize, açık etiketli bir çalışma idi. Demir karboksimaltoz alan hastalar kişisel olarak hesaplanan kümülatif doza (Ganzoni fomülüne göre) ulaşana kadar her bir seferde 1000 mg'a varan dozlarda demir alırken, ferröz sülfat grubu 12 hafta boyunca her gün günde 2 kez 100 mg demir almıştır. Hastalar 12 hafta boyunca takip edildi. Hb düzeylerinde başlangıç değerinden 12. hafta değerine ortalama artış demir karboksimaltoz grubunda 3,37 g/dL iken (n=179, ortalama kümülatif doz: 1,347 mg), ferröz sülfat grubunda 3,29 g /dL bulunmuştur (n=89). İki grup arasında fark bulunmamıştır.

Gebelik

İntravenöz demir preparatları, gebelikte kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hem anne hem de fetus için yarar/risk değerlendirmesi sonrası demir karboksimaltoz tedavisi yalnızca 2. ve 3. dönem ile sınırlı olmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

2. ve 3. trimesterdeki demir eksikliği anemisi olan gebe kadınlarda 12 hafta boyunca demir karboksimaltoz (n=121) ve oral ferröz sülfatı (n=115) karşılaştıran randomize, açık etiketli FER-ASAP-2009-01 çalışmasından gelen gebe kadınlarda sınırlı veri mevcuttur. Taramada ölçülen mevcut Hb ve vücut ağırlıklarına göre hastalar toplam 1000 mg veya 1500 mg demir olacak şekilde demir karboksimaltoz (ortalama kümülatif doz:1029 mg demir) veya 12 hafta boyunca her gün günde 2 kez 100 mg demir almıştır. Tedaviye bağlı advers olay insidansı demir karboksimaltoz veya oral demir alan grupta benzerdi (demir karboksimaltoz kolunda %11,4 ve oral demir kolunda %15,3). En sık bildirilen tedavi ile ilişkili advers olaylar bulantı, üst karın ağrısı ve baş ağrısı olmuştur. Yenidoğan Apgar skorları ve yenidoğan demir parametreleri 2 tedavi kolunda da benzer bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Yetişkinlerde gerçekleştirilen 4 çalışmaya 14 yaş ve üzeri ergenler dahil edilmiştir. Ayrıca, demir eksikliği anemisi olan 1 ila 17 yaş arası çocuk ve ergenlerde pediyatrik çalışmalar yapılmıştır. Demir eksikliği anemisinin en yaygın etiyojileri, gastrointestinal hastalıklar (örneğin, inflamatuvar bağırsak hastalığı, *Helicobacter pylori* gastriti, çölyak hastalığı) ve ağır uterus kanamasıdır.

Prospektif bir farmakokinetik/farmakodinamik faz 2 çalışmasında (1VIT13036), ortanca yaşı 9,8 olan (aralık: 1,5-17,5 yıl) 35 çocuk, tek doz demir karboksimaltoz 7,5 mg demir/kg vücut ağırlığı (n=16) veya demir karboksimaltoz 15 mg demir/kg vücut ağırlığı (n=19), maksimum 750 mg demir dozunda uygulanmıştır. Hb, ferritin ve TSAT doza bağlı olarak artmıştır. Enjeksiyondan sonraki 35. günde, Hb'deki ortalama (SD) artış demir karboksimaltoz 7,5 mg demir/kg ile 1,9 (1,38) g/dL ve demir karboksimaltoz 15 mg demir/kg ile 2,8 (1,15) g/dL olmuştur. Ayrıca bkz. Bölüm 4.8.

Prospektif, açık etiketli, paralel gruplu faz 3 çalışmasında (1VIT17044) demir karboksimaltozun etkililiği ve güvenliliği oral demir tedavisiyle karşılaştırılmıştır. Medyan yaşları 14,5 olan (1 ila 17 yaş arası) 40 çocuk, 7 günlük aralıklarla 2 doz demir karboksimaltoz 15 mg demir/kg vücut ağırlığı (maksimum tek doz 750 mg) ve medyan yaşları 14 olan (aralık: 1 ila 17) 39 çocuk 28 gün boyunca oral demir sülfat ile tedavi edilmiştir. Hem demir karboksimaltoz hem de oral demir sülfat tedavisinden sonra Hb'de benzer bir artış gözlenmiştir. Başlangıçtan 35. güne kadar Hb'deki artış (LS Ortalama [%95 GA]) demir karboksimaltozdan sonra 2,22 [1,69, 2,75] g/dL ve oral demir sülfattan sonra 1,92 [1,43, 2,41] g/dL olmuştur. Toplamda, intravenöz demir grubundaki hastaların %87,5'i çalışmanın sonunda >1 g/dL Hb artışı sağlamıştır. Demir depolarının yenilenmesinin ölçümünde kullanılan ferritin ve TSAT artışı oral demir sülfat tedavisi ile kıyaslandığında, demir karboksimaltoz tedavisi sonrasında daha yüksek bulunmuştur: ferritinde ki artış başlangıç değerinden gün 35'e dek, demir karboksimaltozu takiben 132,1 ng/mL (LS Ortalaması [%95 GA]) [105,44, 158,76] ve oral demir sülfatı takiben 11 ng/mL [-15,62, 37,65] olmuştur. TSAT'taki karşılık gelen artış sırasıyla %24,3 [19,19, 29,41] ve %8,7 [3,7, 13,63] olmuştur. Ayrıca bkz. Bölüm 4.8.

Yerine koyma sonrası ferritin izlemi

Yerine koymadan 2-4 hafta sonra ferritin değerlerinde hızlı düşme ve takiben daha yavaş düşme olduğunu gösteren VIT-IV-CL-008 çalışmasından gelen sınırlı veri mevcuttur. Çalışmanın 12 haftalık izlemi süresince ortalama ferritin değerleri tedavinin tekrar düşünüleceği düzeylere düşmedi. Bu yüzden, yerine koyma tedavisini takiben 4 haftadan önce ölçülen ferritin değerleri erken gözükmeye rağmen, mevcut veriler ferritinin tekrar ne zaman ölçülmesi gerektiğine dair optimal zamanı açıkça göstermemektedir. Bu yüzden sonraki değerlendirmelerin hekim tarafından hastanın bireysel durumuna göre yapılması önerilmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

FERDEPO yalnızca intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

Genel özellikler

Emilim:

İntravenöz yapıldığı için geçerli değildir.

Dağılım:

Demir eksikliği hastalarına 100 ila 1.000 mg demir içeren tek doz demir karboksimaltozun uygulanmasının ardından, uygulamadan sırasıyla 15 dakika ila 1,21 saat sonra 37 mcg/mL ila 333 mcg/mL maksimum demir seviyeleri elde edilmiştir. Santral dağılım hacmi, plazma hacmi ile doğrudan uyumludur (yaklaşık 3 litre).

Biyotransformasyon:

Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak, demir karboksimaltoz ile verilen ⁵⁹Fe ve ⁵²Fe'nin kandan hızla elimine edildiği, kemik iliğine transfer olduğunu ve karaciğerde ve dalakta depolandığı gösterilmiştir.

Eliminasyon:

Demir, enjeksiyon veya infüzyonun ardından, plazmadan hızla temizlenir. Yaklaşık yarılanma ömrü 7 ila 12 saat, ortalama kalma süresi (MRT) 11 ila 18 saat arasındadır. Demirin renal eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Demir karboksimaltozun farmakokinetiği lineerdir. Hastalara 100 ila 1.000 mg doz aralığında demir verildiğinde, C_{maks} ve EAA artan dozlarla lineer olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Demir karboksimaltozun farmakokinetiği gönüllülerde, demir eksikliği anemisi olanlarda (renal anemili hastalar da dahil) araştırılmıştır. Başka hasta popülasyonlarında bugüne kadar özel çalışma yapılmamıştır. Ancak bu hastalarda da farmakokinetiğin farklı olması beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Demir karboksimaltozun 15 mg demir/kg dozundaki farmakokinetik özellikleri, demir eksikliği olan yetişkin hastalardakine benzerdir. Serum demiri, 7,5 mg demir/kg veya 15 mg demir/kg tek dozdan sonra doza orantılı olarak yükselmiştir. 15 mg demir/kg vücut ağırlığı (maksimum 750 mg) tek doz demir karboksimaltozdan sonra, 1,12 saat sonra 310 mcg/mL'lik ortalama maksimum toplam serum demir değerleri ölçülmüştür. Terminal yarı ömür 9,8 saattir ve popülasyon farmakokinetik analizi tarafından tahmin edilen dağılım hacmi 0,42 ila 3,14 L'dir. Modele dayalı simülasyonlara göre, pediyatrik gönüllüler yetişkinler ile karşılaştırıldığında daha düşük bir sistemik maruz kalma eğilimindedir (yaş grubuna göre medyan: 3,34 mcg×h/mL (1 ila 2 yaş), 4,11 mcg×h/mL (3 ila 12 yaş), 4,74 mcg×h/mL (13 ila 17 yaş), 8,864 mcg×h/mL (yetişkinler)).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Emniyet farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisiteye ilişkin geleneksel çalışmalar temelinde, klinik-öncesi veriler ilacın insanlar için herhangi bir özel tehlikesini ortaya koymamıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, demir karboksimaltozdan salınan demirin plasenta bariyerini geçtiğini ve sütle atıldığını göstermektedir. Demir yüklenmiş hayvanlar kullanılarak yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, demir karboksimaltoz fetüste küçük çaplı iskelet anomalileriyle ilişkili etkiler göstermiştir. Ratlarda yapılmış fertilité çalışmasında, erkek veya dişi hayvanlarda fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Hayvanlarda demir karboksimaltoz karsinojenik potansiyelini değerlendirme amaçlı herhangi bir uzun-süreli çalışma yapılmamıştır. İlacın alerjik veya immünotoksik potansiyeli bulunduğunu gösteren herhangi bir kanıt elde

edilmemiştir. Kontrollü bir *in vivo* test, demir karboksimaltozun anti-dekstran antikorlarla çapraz reaktivitesi olmadığını göstermiştir. İntravenöz uygulamanın ardından lokal tahriş ya da intolerans gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler hariç, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Polietilen ve cam haricindeki kaplarla ürünün geçimliliği bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Steril %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltme işleminden sonraki raf ömrü:

Steril %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

Soğutulmamalı ve dondurulmamalıdır.

Seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır.

Çökelti görüldüğünde kullanmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak 10 R, renksiz, Tip 1, tübüler cam flakon, içerisinde bromobutil kauçuk gri renkli liyofilizasyon tıpası ile tıpalanıp, mavi renkli plastik flip-off kapaklı alüminyum emniyet çemberi kullanılarak mühürlenmiş ve sızdırmaz özellik kazandırılmıştır. Bir karton kutu içerisinde, bir adet flakon kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanmadan önce flakonları herhangi bir tortu ya da hasar olup olmadığını tespit etmek için görsel olarak denetleyiniz. Sadece, tortusuz ve homojen çözelti içeren flakonları kullanınız.

Her FERDEPO flakonunun yalnızca tek kullanımı öngörülmüştür. Kullanılmamış ürünler ya da atık maddeler tekrar kullanılmamalıdır.

FERDEPO, yalnızca steril %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle karıştırılmalıdır. Diğer intravenöz seyrelti çözeltileri ve terapötik ajanlar kullanılmamalıdır, zira çökelme ve/veya etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Seyreltme işlemine ilişkin talimatlar için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SABA İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece / İstanbul
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2025/609

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ