

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

İNFERJECT 500 mg/10 mL i.v. enjeksiyon/infüzyon için çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 mL çözelti, demir karboksimaltoz formunda 50 mg demir içerir.

Her 10 mL'lik flakon, demir karboksimaltoz formunda 500 mg demir içerir.

Yardımcı maddeler:

1 mL'de;
Sodyum hidroksit 0,24 mmol (5,5 mg sodyum)

Her 10 mL'lik flakon, 2,4 mmol sodyum hidroksit (55 mg sodyum) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon/infüzyon için çözelti.
İNFERJECT, koyu kahverengi, şeffaf olmayan, sulu bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İNFERJECT, 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.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama Şekli

Pozoloji:

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

İNFERJECT sadece anafilaktik reaksiyonları acilen değerlendirme ve yönetme eğitimi almış personelinde varlığında, tüm resüsitasyon araÇlarının sağlandığı yerlerde uygulanmalıdır. Her İNFERJECT uygulamasını takiben hasta en az 30 dakika boyunca advers etkiler aÇısından gözlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

İNFERJECT pozolojisi basamaklı yaklaŐım 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

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

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, İNFERJECT uygun dozları aşağıdaki noktaları gözeterek verilmelidir:

14 yaş ve üzeri yetişkinler ve adolesanlar

Tek bir İNFERJECT 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 İNFERJECT)

Haftada maksimum önerilen kümülatif İNFERJECT dozu 1.000 mg demirdir (20 mL İNFERJECT). 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 İNFERJECT uygulaması aşağıdakileri aşmamalıdır:

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

İNFERJECT'in önerilen maksimum haftalık kümülatif dozu haftada 750 mg demirdir (15 mL İNFERJECT). 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 İNFERJECT uygulamasını takiben 4 hafta geçmeden değerlendirilmemelidir. Daha fazla demire ihtiyaç durumunda, demir gereksinimi yeniden hesaplanmalıdır. (1. Basamak)

Uygulama şekli:

İNFERJECT yalnızca intravenöz yolla uygulanmalıdır:

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

İNFERJECT subkutan veya intramuskuler yolla uygulanmamalıdır.

Intravenöz enjeksiyon

İNFERJECT sulandırmaksızın intravenöz enjeksiyonla verilebilir. 14 yaş ve üzeri erişkinlerde 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: İNFERJECT intravenöz enjeksiyon uygulama hızı

İNFERJECT	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

Intravenöz infüzyon

İNFERJECT, sulandırılması gereken durumlarda intravenöz infüzyon ile uygulanabilir. 14 yaş ve üzeri erişkinlerde 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 doz 750 mg demiri geçmemelidir.

İNFERJECT, infüzyonla uygulandığında, tablo 3'de belirtildiği gibi yalnızca steril %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilmelidir.

Not: Stabilitelerle ilgili nedenlerle, İNFERJECT 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: İNFERJECT İntravenöz infüzyon seyreltme planı

İNFERJECT	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:

İNFERJECT'in etkililiği ve güvenliliği 1 yaşın altındaki çocuklarda araştırılmamıştır. Bu nedenle İNFERJECT'in bu yaş grubundaki çocuklarda kullanılması önerilmez.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Karaciğer hastalarında İNFERJECT, 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 aşılmalıdır.

Hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı olan 1 ila 13 yaş arası çocuklarda İNFERJECT'in etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Bu nedenle İNFERJECT'in hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalığı olan 1 ila 13 yaş arası çocuklarda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda İNFERJECT kullanımı sırasında özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur, yetişkinlerde olduğu gibi normal doz uygulanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İNFERJECT kullanımı aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Ferrik karboksimaltoz kompleksine ya da İNFERJECT'e 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 eritematozus, romatoid artrit) parenteral demir komplekslerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da artış olmaktadır.

İNFERJECT sadece anafilaktik reaksiyonları acilen değerlendirme ve yönetme eğitimi almış personelin varlığında, tüm resüsitasyon araçlarının sağlandığı yerlerde uygulanmalıdır. Her İNFERJECT uygulamasını takiben hasta en az 30 dakika boyunca advers etkiler açısından gözlemlenmelidir. 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 güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Enfeksiyon

Akut veya kronik enfeksiyon, astım, egzama ya da atopik alerji vakalarında parenteral demir kullanırken dikkatli olunmalıdır. Devam eden bakteriyemisi bulunan hastalarda İNFERJECT uygulamasının durdurulması tavsiye edilir. Kronik enfeksiyonlu hastalarda, eritropoiezin baskılandığı da hesaba katılarak bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Ekstravazasyon

İNFERJECT uygulanırken paravenöz sızıntıyı önlemek için önlem alınmalıdır. Uygulama bölgesinde İNFERJECT'in paravenöz sızıntısı derinin tahriş olmasına ve renginin kahverengiye dönüşmesine yol açar. Paravenöz sızıntı durumunda, İNFERJECT 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 10 mL'lik flakonda 55 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tüm parenteral demir preparatlarında olduğu gibi, İNFERJECT, oral demir preparatlarıyla birlikte kullanıldığında oral demir absorpsiyonunu azaltabilir. Bu nedenle oral demir tedavisine İNFERJECT 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 İNFERJECT kullanımıyla ilgili veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle gebelik sırasında kullanılmadan önce, dikkatli bir yarar/risk değerlendirilmesi yapılmalı ve açık bir biçimde gerekli değilse gebelik sırasında İNFERJECT kullanılmamalıdır.

Hamileliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan demir eksikliği anemisi, birçok vakada oral demir ile tedavi edilebilir. İNFERJECT'in 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, İNFERJECT'ten alınan demirin plasenta bariyerini geçebildiğini ve ilacın hamilelikte kullanımının fetüsün iskelet gelişimini etkileyebileceğini göstermektedir.

Laktasyon dönemi

Klinik çalışmalar, İNFERJECT'ten insan sütüne demir transferinin ihmal edilebilir düzeyde (\leq %1) olduğunu göstermiştir. Emziren kadınlardan elde edilen sınırlı miktardaki veriler esas alındığında, İNFERJECT'in 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 İNFERJECT tedavisinden sonra üreme yeteneğinin etkilenmediği gösterilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İNFERJECT'in 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 İNFERJECT 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: Hipersentivite

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 hastalıkları

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 hastalıkları

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 fosfataz 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 güvenlik profili, yetişkinlerinkiyle karşılaştırılabilir. 7 klinik çalışmada 110 pediyatrik hasta İNFERJECT 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 edildi.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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

İNFERJECT'in, 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

İNFERJECT enjeksiyonluk/infüzyonluk solüsyon kolloidal 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 karboksimaltoz'dan ⁵⁹Fe kullanımının, dozdan sonraki 24. günde, demir eksikliği olanlarda %91-99 arasında ve renal anemili hastalarda %61-84 arasında değiştiğini gösterdi. İNFERJECT tedavisi, retikülosit sayısında, serum ferritin seviyelerinde ve TSAT seviyelerinde normal aralıklar dahilinde bir artışa neden olur.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

İNFERJECT'in 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 İNFERJECT (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 İNFERJECT (bkz Bölüm 4.2), plasebo aldılar veya herhangi bir doz verilmedi. 12, 24 ve 36. haftalarda (idame fazı), serum ferritin <100 ng/mL veya 100-300 ng/mL ve TSAT < %20 ise İNFERJECT (500 mg demir) veya plasebo aldılar. İNFERJECT'in plaseboya karşı tedavideki etkisi; primer değerlendirme kriteri olan başlangıca göre 24. haftada 6 dakika yürüme testinde değişiklik ile gösterildi (33 ± 11 metre, $p=0,002$). Bu etki 52. haftaya kadar devam etti (36 ± 11 metre, $p<0,001$).

EFFECT-HF çalışması, kronik kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda 24 haftalık tedavi süresi için İNFERJECT (n = 86) ile standart bakım (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 İNFERJECT aldılar. 12. haftada (idame fazı), hastalar serum ferritin <100 ng/ mL veya 100 ila 300 ng/ mL ve TSAT < %20 ise İNFERJECT (500 mg demir) veya standart bakım almıştır. İNFERJECT'in 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 İNFERJECT (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 İNFERJECT veya oral demir sukroz aldılar (ortalama İNFERJECT 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, İNFERJECT ile tedaviye hastaların %44,1'i yanıt verirken (Hb artışı ≥ 1 g/dL), demir sukroz grubunda yanıt verme oranı %35,3 idi ($p=0,2254$).

Diyalize-bağımlı olmayan kronik böbrek hastalığı

1VIT04004 çalışması, İNFERJECT (n=147) ile oral demiri (n=103) etkililik ve güvenilirlik açısından karşılaştıran açık etiketli, randomize, aktif kontrol çalışması idi. İNFERJECT grubundaki hastalar başlangıçta 1000 mg demir ve 14 ile 28. günlerde ise TSAT < %30 ve ferritin < 500 ng/mL ise 500 mg demir aldılar. Oral demir grubundaki hastalar başlangıçtan 56. güne kadar günde 3 kez 65 mg ferröz sülfat aldılar. 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 İNFERJECT grubunda %60,54 ve oral demir alan grupta ise %34,7 idi ($p<0,001$). 56. güne kadar hemoglobin değerlerindeki ortalama değişim İNFERJECT grubunda 1 g/dL ve oral demir grubunda 0,7 g/dL idi ($p=0,034$, %95 GA:0,007)

Gastroenteroloji

İnflamatuvar barsak hastalığı

VIT-IV-CL-008 çalışması inflamatuvar barsak hastalığı (IBH) olan hastalarda demir eksikliği anemisini azaltmak için İNFERJECT 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 İNFERJECT (n=111) veya 12 hafta boyunca günde 2 kez 100 mg demir sülfat (n=49) aldılar. Hb düzeyinde başlangıç değerine göre 12. haftada ortalama artış İNFERJECT grubunda 3,83 g/dL iken oral demir grubunda 3,75 g/dL idi (p=0,8016).

FER-IBD-07-COR çalışması, hafif IBH olan hastalarda İNFERJECT ile demir sükrozun etkililiğini karşılaştıran randomize, açık etiketli bir çalışma idi. İNFERJECT 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 aldılar. Hastalar 12 hafta boyunca takip edildiler. 12. haftada İNFERJECT alan hastaların %65,8'i (n=240, ortalama kümülatif doz 1,414 mg) ve demir sükroz alan hastaların %53,6'sı (n=235, ortalama kümülatif doz 1,207 mg, p=0,004) tedaviye yanıt verdiler (Hb değerinde ≥ 2 g/dL artış olarak tanımlandı). 12. haftada İNFERJECT alan hastaların %83,8'inde ve demir sükroz alan hastaların %75,9'unda ≥ 2 g/dL'lik bir Hb artışı elde edildi veya normal sınırlar içindeydi (p=0,019).

Kadın sağlığı

Post-partum

VIT-IV-CL-009 çalışması post partum anemisi olan kadınlarda İNFERJECT (n=227) ile ferröz sülfatın (n=117) etkililiğini karşılaştıran randomize, açık etiketli bir çalışma idi. İNFERJECT 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 aldılar. Hastalar 12 hafta boyunca takip edildi. Hb düzeylerinde başlangıç değerinden 12. hafta değerine ortalama artış İNFERJECT grubunda 3,37 g/dL iken (n=179, ortalama kümülatif doz:1,347 mg), ferröz sülfat grubunda 3,29 g /dL idi (n=89). İki grup arasında fark yoktu.

Gebelik

İntravenöz demir preparatları, gebelikte kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hem anne hem de fetus için yarar/risk değerlendirmesi sonrası İNFERJECT 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 İNFERJECT (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 İNFERJECT (ortalama kümülatif doz:1029 mg demir) veya 12 hafta boyunca her gün günde 2 kez 100 mg demir aldılar. Tedaviye bağlı advers olay insidansı İNFERJECT veya oral demir alan grupta benzerdi (İNFERJECT kolunda %11,4 ve oral demir kolunda %15,3). En sık bildirilen tedavi ile ilişkili advers olaylar bulantı, üst karın ağrısı ve baş ağrısı idi. Yenidoğan Apgar skorları ve yenidoğan demir parametreleri 2 tedavi kolunda da benzerdi.

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 etiyolojileri, gastrointestinal hastalıklar (örneğin, inflamatuvar barsak hastalığı, *Helicobacter pylori* gastriti, çölyak hastalığı) ve ağır uterus kanamasıydı.

Prospektif bir farmakokinetik/farmakodinamik faz 2 çalışmasında (1VIT13036), ortanca yaşı 9,8 olan (aralık: 1,5-17,5 yıl) 35 çocuk, tek doz İNFERJECT 7,5 mg demir/kg vücut ağırlığı (n = 16) veya İNFERJECT 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 İNFERJECT 7,5 mg demir/kg ile 1,9 (1,38) g/dL ve İNFERJECT 15 mg demir/kg ile 2,8 (1,15) g/dL olmuştur. Ayrıca bkz. Bölüm 4.8.

Prospektif, açık etiketli, paralel gruplu bir faz 3 çalışmasında (1VIT17044), İNFERJECT'in etkililiği ve güvenliliği oral demir tedavisiyle karşılaştırıldı. Medyan yaşları 14,5 olan (1 ila 17 yaş arası) 40 çocuk, 7 günlük aralıklarla 2 doz İNFERJECT 15 mg demir/kg vücut ağırlığı (maksimum tek doz 750 mg) ve medyan yaşları 14,0 olan (aralık: 1 ila 17) 39 çocuk 28 gün boyunca oral demir sülfat ile tedavi edilmiştir. Hem İNFERJECT hem de oral demir sülfat tedavisinden sonra Hb'de benzer bir artış gözlemlendi. Başlangıçtan 35. güne kadar Hb'deki artış (LS Ortalama [%95 GA]), İNFERJECT'ten sonra 2,22 [1,69, 2,75] g/dL ve oral demir sülfattan sonra 1,92 [1,43, 2,41] g/dL idi. Toplamda, intravenöz demir grubundaki hastaların %87,5'i çalışmanın sonunda >1 g/dL Hb artışı sağladı. Demir depolarının yenilenmesinin ölçümünde kullanılan ferritin ve TSAT artışı; oral demir sülfat tedavisi ile kıyaslandığında, İNFERJECT tedavisi sonrasında daha yüksekti: ferritinde ki artış başlangıç değerinden gün 35'e dek, İNFERJECT'i takiben 132,1 ng/mL (LS Ortalaması [%95CI]) [105,44, 158,76] ve oral demir sülfatı takiben 11,0 ng/mL [-15,62, 37,65] idi. TSAT'taki karşılık gelen artış sırasıyla % 24,3 [19,19, 29,41] ve % 8,7 [3,70, 13,63] idi. 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 gözükmemesine 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

İNFERJECT yalnızca intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

Emilim: İntravenöz yapıldığı için geçerli değildir.

Dağılım: Demir eksikliği hastalarına 100 ila 1.000 mg demir içeren tek doz İNFERJECT'in 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, İNFERJECT'le verilen ^{59}Fe ve ^{52}Fe '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: İNFERJECT'in farmakokinetiği lineerdir. Hastalara 100 ila 1.000 mg doz aralığında demir verildiğinde, C_{maks} ve EAA artan dozlarla lineer olarak artar.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

İNFERJECT'in 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

İNFERJECT'in 15 mg demir/kg dozundaki farmakokinetik özellikleri, demir eksikliği olan erişkin hastalardakine benzerdir. Serum demiri, 7,5 mg demir/kg veya 15 mg demir/kg tek dozdan sonra doza orantılı olarak yükseldi. 15 mg demir/kg vücut ağırlığı (maksimum 750 mg) tek doz İNFERJECT'ten sonra, 1.12 saat sonra 310 mcg/mL'lik ortalama maksimum toplam serum demir değerleri ölçülmüştür. Terminal yarı ömür 9,8 saati ve popülasyon farmakokinetik analizi tarafından tahmin edilen dağılım hacmi 0,42 ila 3,14 L idi. Modele dayalı simülasyonlara göre, pediyatrik denekler, yetişkinler ile karşılaştırıldığında daha düşük bir sistemik maruz kalma eğilimindedir (yaş grubuna göre medyan: 3.340 mcg×h/mL (1 ila 2 yaş), 4.110 mcg×h/mL (3 ila 12 yaş), 4.740 mcg×h/mL (13 ila 17 yaş), 8.864 mcg×h/mL /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, İNFERJECT'ten salınan demirin plasenta bariyerini geçtiğini ve sütle atıldığını göstermektedir. Demir yüklenmiş hayvanlar kullanılarak yapılan üreme toksisitesi çalışmalarında, İNFERJECT fetüste küçük çaplı iskelet anomalileriyle ilişkili etkiler göstermiştir. Ratlarda yapılmış fertilité çalışmasında, erkek veya dişi hayvanlarda fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Hayvanlarda İNFERJECT'in karsinojenik potansiyelini değerlendirme amaçlı herhangi bir uzun-sürelî çalışma yapılmamıştır. İlacın alerjik veya immünotoksik potansiyeli bulunduğunu gösteren herhangi bir kanıt elde edilmemiştir. Kontrollü bir *in-vivo* test, İNFERJECT'in anti-dekstran antikorlarla çapraz reaktivitesi olmadığını göstermiştir. İntravenöz uygulamanın ardından lokal tahriş ya da intolerans gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit (pH seviyesini ayarlamak için)
Hidroklorik asit (pH seviyesini ayarlamak 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

Raf ömrü 36 aydır.

Kap ilk açıldıktan sonraki raf ömrü:

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, parenteral uygulama preparatları hemen kullanılmalıdır.

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

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, parenteral uygulama preparatları, steril %0,9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltikten sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Ürünü orijinal ambalajında saklayınız.

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Soğutmayınız ve dondurmayınız.

Seyreltme veya tıbbi ürünün ilk kez açılmasından sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bromobutil lastik tıpalı ve alüminyum kapaklı Tip I cam flakon içerisinde 10 mL çözelti.

1 ve 5 flakonluk ambalajlarda 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 İNFERJECT flakonunun yalnızca tek kullanımı öngörülmüştür. Kullanılmamış ürünler ya da atık maddeler tekrar kullanılmamalıdır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467
Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/801

9. İLK RUHSAT/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.09.2023