

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferinject 50 mg Fe/ml injektio-/infuusioneste, dispersio.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml dispersiota sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 50 mg rautaa.

Jokainen 2 ml:n injektio-pullo sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 100 mg rautaa.

Jokainen 10 ml:n injektio-pullo sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 500 mg rautaa.

Jokainen 20 ml:n injektio-pullo sisältää ferrikarboksimaltoosia, joka vastaa 1 000 mg rautaa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml dispersiota sisältää korkeintaan 5,5 mg (0,24 mmol) natriumia, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, dispersio. Tummanruskea, läpinäkymätön, nestemäinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ferinject on tarkoitettu raudanpuutoksen hoitoon, kun (ks. kohta 5.1):

- suun kautta otettavat rautavalmisteet eivät tehoa.
- suun kautta otettavia rautavalmisteita ei voida käyttää.
- nopea raudan anto on kliinisesti tarpeellista.

Raudanpuutteen diagnoosin on perustuttava laboratoriotesteihin.

4.2 Annostus ja antotapa

Jokaisen Ferinject-valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen on tarkkailtava huolellisesti, ilmeneekö potilaalla yliherkkyysoireita johtuvia merkkejä tai oireita.

Ferinject-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Ferinject-valmisteen annon jälkeen potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Ferinjectin annostus on vaiheittainen:

- [1] yksilön raudan tarpeen määrittäminen,
- [2] rauta-annosten laskeminen ja antaminen sekä
- [3] rautavarastojen riittävyyden arviointi.

Nämä vaiheet kuvataan seuraavassa:

Vaihe 1: Raudan tarpeen määrittäminen

Yksilön raudan tarve Ferinjectiä käytettäessä määritetään potilaan kehon painon ja hemoglobiini (Hb) -tason perusteella. Katso raudan kokonaistarpeen määrittämisestä kohta Taulukko 1. Raudan kokonaistarpeen kattamiseen voidaan tarvita 2 annosta; katso suurimmat yksittäiset rauta-annokset vaiheesta 2.

Raudanpuute pitää vahvistaa laboratoriotesteissä, kuten todetaan kohdassa 4.1.

Taulukko 1: Raudan kokonaistarpeen määrittäminen

Hb	Potilaan kehon paino		
	alle 35 kg	35 kg - < 70 kg	vähintään 70 kg
g/l			
< 100	30 mg painokiloa kohden	1 500 mg	2 000 mg
100 – < 140	15 mg painokiloa kohden	1 000 mg	1 500 mg
≥ 140	15 mg painokiloa kohden	500 mg	500 mg

Vaihe 2: Yksilön enimmäisrauta-annosten laskeminen ja antaminen

Määritetyn raudan kokonaistarpeen perusteella pitäisi antaa asianmukaiset Ferinject-annokset ottaen huomioon seuraavat seikat:

Aikuiset ja vähintään 14-vuotiaat nuoret

Yksittäinen Ferinject-annos ei saa olla yli:

- 15 mg rautaa painokiloa kohden (annettuna laskimonsisäisenä injektiona) tai 20 mg rautaa painokiloa kohden (annettuna laskimonsisäisenä infuusiona)
- 1 000 mg rautaa (20 ml Ferinjectiä)

Ferinject-valmisteen suositeltu kumulatiivinen enimmäisannos on 1 000 mg rautaa (20 ml Ferinject-valmistetta) viikossa. Jos raudan kokonaistarve on suurempi, lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

1–13-vuotiaat lapset ja nuoret

Yksittäinen Ferinject-annos ei saa olla yli:

- 15 mg rautaa painokiloa kohden
- 750 mg rautaa (15 ml Ferinjectiä)

Ferinject-valmisteen suositeltu kumulatiivinen enimmäisannos on 750 mg rautaa (15 ml Ferinject-valmistetta) viikossa. Jos raudan kokonaistarve on suurempi, lisäannos voidaan antaa aikaisintaan 7 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

Vaihe 3: Rautavarastojen riittävyyden arviointi

Kliinikon pitää suorittaa uudelleen arviointi yksittäisen potilaan tilan perusteella. Hb-taso pitää arvioida uudelleen aikaisintaan 4 viikkoa viimeisen Ferinject-annon jälkeen, jotta erytropoiesille ja raudan hyödyntämiselle jää riittävästi aikaa. Mikäli potilaan pitää saada lisää rautaa, raudan tarve pitää laskea uudelleen (ks. vaihe 1).

Alle 1-vuotiaat lapset

Ferinject-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 1-vuotiailla lapsilla. Siksi Ferinject-valmistetta ei suositella käytettäväksi tämän ikäryhmän lapsille.

Potilaat, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä krooninen munuais tauti

Aikuisilla ja vähintään 14-vuotiailla lapsilla kerran päivässä annettavaa 200 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa edellyttävä krooninen munuaistauti (katso myös kohta 4.4).

Ferinject-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa edellyttävää kroonista munuaistautia sairastavilla 1–13-vuotiailla lapsilla. Siksi Ferinject-valmistetta ei suositella käytettäväksi hemodialyysihoitoa edellyttävää kroonista munuaistautia sairastaville 1–13-vuotiaille lapsille.

Antotapa:

Ferinject-valmistetta saa antaa vain laskimoon:

- injektiona tai
- infuusiona tai
- hemodialyysihoidon aikana laimentamattomana suoraan dialyysaattorin laskimoliittymähaaraan.

Ferinject-valmistetta ei saa antaa ihonalaisesti tai lihakseen.

Injektio laskimoon

Ferinject-valmistetta voi antaa injektiona laskimoon käyttämällä laimentamatonta dispersiota. Aikuisilla ja vähintään 14-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 1 000 mg rautaa. 1–13-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 750 mg rautaa. Antomäärät näytetään taulukossa 2:

Taulukko 2: Ferinject-valmisteen laskimoon annettavan injektion määrät

Tarvittava Ferinject-valmisteen määrä	Vastaava rauta-annos	Annostelumäärä/annostelun vähimmäiskesto aika
2 - 4 ml	100 - 200 mg	Ei määrättyä vähimmäisaikaa
> 4 - 10 ml	> 200 - 500 mg	100 mg rautaa / min
> 10 - 20 ml	> 500 - 1 000 mg	15 minuuttia

Laskimoon annettava infuusio

Ferinject-valmistetta voidaan antaa laskimoon infuusiona, jolloin se pitää laimentaa. Aikuisilla ja vähintään 14-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 20 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 1 000 mg rautaa. 1–13-vuotiailla lapsilla kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 750 mg rautaa.

Infuusiota varten Ferinject-valmisteen saa laimentaa vain steriiliin 0,9 %:n natriumkloridiliuokseen taulukossa 3 esitetyllä tavalla. Huomautus: stabiiliussyistä Ferinject-valmistetta ei saa laimentaa pitoisuuksiin alle 2 mg rautaa/ml (lukuun ottamatta ferrikarboksimaltoosidispersiön määrää). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Taulukko 3: Ferinject-valmisteen laskimoon annettavan infuusion laimennuskaava

Tarvittava Ferinject-valmisteen määrä	Vastaava rauta-annos	Steriilin 0,9 % natriumkloridiliuoksen enimmäismäärä	Annostelun vähimmäiskesto aika
2–4 ml	100–200 mg	50 ml	Ei määrättyä vähimmäisaikaa
> 4–10 ml	> 200–500 mg	100 ml	6 minuuttia
> 10–20 ml	> 500–1 000 mg	250 ml	15 minuuttia

4.3 Vasta-aiheet

Ferinject-valmisteen käyttö on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Ferinject-valmisteele tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteille
- anemia, joka ei johdu raudan puutoksesta, esim. jokin muu mikrosyyttinen anemia
- merkkejä rautaylikuormituksesta tai raudan hyväksikäytön häiriöitä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Yliherkkyysreaktiot

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteet saattavat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen reaktio. Yliherkkyysreaktioita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisten annosten jälkeen. Ilmoituksia on tehty yliherkkyysreaktioista, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepevaltimospasmi, joka voi aiheuttaa sydäninfarktin, ks. kohta 4.8).

Riski on suurempi potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita, mukaan luettuina lääkeallergiat ja potilaat, joilla on ollut vakava astma, ekseema tai muu atooppinen allergia.

Parenteraalisiin rautayhdistelmiin liittyy myös suurentunut yliherkkyysreaktoriski potilailla, joilla on immunologinen sairaus tai tulehdustila (kuten systeeminen lupus erythematosus tai nivelreuma).

Ferinject-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Ferinject-valmisteen annon jälkeen jokaista potilasta olisi tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan. Jos yliherkkyysreaktioita tai merkkejä intoleranssista havaitaan valmisteen antamisen aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi. Sydän- ja hengitysjärjestelmän elvytykseen tarvittavien laitteiden ja akuuttien anafylaktisten reaktioiden hoitamiseen tarvittavan välineistön on oltava saatavilla, mukaan luettuna injisoitava adrenaliiniliuos, jonka vahvuus on 1:1 000. Lisähoitoa antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla annetaan tarpeen mukaan.

Hypofosfateeminen osteomalasia

Osteomalasiaan johtavaa oireellista hypofosfatemiaa ja kliinisiä toimenpiteitä (myös kirurgisia) vaativia murtumia on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen. Potilas pitää ohjata lääkäriin, jos ilmenee pahenevaa väsymystä ja lihassärkyjä tai luukipua. Seerumin fosfaattia tulee seurata potilailla, joille annetaan valmistetta useita kertoja suurina annoksina tai pitkäaikaisena hoitona, ja potilailla, joilla on taustalla hypofosfatemian riskitekijöitä. Jos potilaalla on jatkuvaa hypofosfatemiaa, hoito ferrikarboksimaltoosilla tulee uudelleenarvioida.

Maksan tai munuaisen vajaatoiminta

Parenteraalisesti annosteltavaa rautaa tulee antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille vain huolellisen riski/hyöty-arvion jälkeen. Raudan parenteraalista annostelua tulee välttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska heillä rautaylikuormitus saattaa pahentaa perussairautta.

Tämä koskee erityisesti *Porphyria Cutanea Tarda* (PCT) -potilaita. Rautapitoisuuden huolellista tarkkailua suositellaan raudan ylikuormituksen välttämiseksi.

Saatavilla ei ole turvallisuustietoja potilaista, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa krooninen munuaisten vajaatoiminta ja jotka olisivat saaneet rautaa yli 200 mg:n kerta-annoksina.

Infektio

Raudan parenteraalisen annostelun tulee tapahtua varoen potilaille, joilla on akuutti tai krooninen infektio, astma, ekseema tai atooppinen allergia. Ferinject-hoidon lopettamista suositellaan potilaille, joilla on bakteremia. Tämän takia kroonista infektiota sairastaville potilaille tulee tehdä hyöty/riski-arvio ja ottaa huomioon erytropoiesin suppressio.

Ekstravasaatio

Ferinject-valmisteen annostelussa tulee noudattaa varovaisuutta laskimonviereisen infuusiovuodon välttämiseksi. Ferinject-valmisteen laskimonviereinen infuusiovuoto saattaa aiheuttaa ihoärsytystä ja mahdollisesti pitkään kestävää ihon värjäytymistä ruskeaksi antokohdassa. Jos laskimonviereistä vuotoa tapahtuu, Ferinject-valmisteen annostelu täytyy lopettaa välittömästi.

Apuaineet

Ferinject sisältää enintään 5,5 mg (0,24 mmol) natriumia per ml laimentamatonta dispersiota, joka vastaa 0,3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Suun kautta annettavan raudan imeytyminen vähenee, kun samanaikaisesti annetaan parenteraalisia rautavalmisteita. Siksi tarpeelliseksi arvioitua suun kautta otettavaa rautahoitoa ei saa aloittaa aiemmin kuin viisi päivää viimeisimmän Ferinject-antokerran jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja Ferinject-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille (katso kohta 5.1). Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski/hyöty-arvion, eikä Ferinject-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ilmenevää raudanpuutetta voidaan usein hoitaa suun kautta annettavalla rautavalmisteella. Ferinject-hoito pitäisi rajoittaa raskauden toiseen ja kolmanteen kolmannekseen, mikäli hyöty arvioidaan sekä äidille että sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi.

Parenteraalisten rautavalmisteiden antamisen jälkeen voi esiintyä sikiön bradykardiaa. Se on yleensä ohimenevää ja johtuu äidin yliherkkyysoireista. Syntymättömän lapsen tilaa on seurattava huolellisesti, kun raskaana olevalle naiselle annetaan parenteraalisia rautavalmisteita laskimoon.

Eläinkokeista saatujen tietojen mukaan Ferinject-valmisteesta vapautuva rauta voi läpäistä istukan ja lääkevalmisteen käyttö raskauden aikana saattaa vaikuttaa sikiön luuston kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Kliiniset tutkimukset osoittavat, että raudan siirtyminen Ferinject-valmisteesta äidinmaitoon on merkityksetöntä ($\leq 1\%$). Imettäviä äitejä koskevien rajallisten tietojen perusteella on epätodennäköistä, että Ferinject muodostaa riskiä imetettävälle lapselle.

Hedelmällisyys

Tutkimustietoa Ferinject-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläinkokeissa Ferinject-hoidolla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Ferinject heikentää ajokykyä tai koneidenkäyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 4 on esitetty sekä kliinisissä tutkimuksissa (joissa > 9 000 tutkittavaa, mukaan lukien > 100 iältään 1–17-vuotiasta lasta ja nuorta, sai Ferinject-valmistetta) ilmoitetut lääkkeen haittavaikutukset (ADR) että lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset (ks. tarkemmat tiedot taulukon alaviitteistä).

Yleisimmin ilmoitettu lääkkeen haittavaikutus (ADR) on pahoinvointi (esiintyy 3,2 %:lla tutkittavista). Sitä seuraavat injektio-/infuusiokohdan reaktiot, hypofosfatemia, päänsärky, punoitus, heitehuimaus ja hypertensio. Injektio-/infuusiokohdan reaktiot koostuvat useista haittavaikutuksista, joiden esiintymistiheydet ovat joko melko harvinaisia tai harvinaisia.

Vakavin haittavaikutus on anafylaktiset reaktiot (harvinainen). Kuolemantapauksia on ilmoitettu. Lisätietoja, ks. kohta 4.4.

Taulukko 4: Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut lääkkeen haittavaikutukset (ADR)

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Tunte maton ⁽¹⁾
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	Anafylaktiset reaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypofosfatemia			
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus	Makuhäiriö, parestesia		Tajunnan menetys ⁽¹⁾
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus ⁽²⁾	
Sydän		Takykardia		Kounisin oireyhtymä ⁽¹⁾
Verisuonisto	Punastuminen, hypertensio	Hypotensio	Presynkopee ⁽²⁾ , pyörtyminen ⁽²⁾ , laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Bronkospasmi ⁽²⁾	
Ruoansulatuselimi stö	Pahoinvointi	Vatsakipu, oksentelu, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriö	Ilmavaivat	
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma ⁽³⁾ , kutina, urtikaria, eryteema	Angioedeema ⁽²⁾ , ihon värimuutokset muualla kehossa (muualla kuin antokohdassa) ⁽²⁾ , kalpeus ⁽²⁾	Kasvojen turvotus ⁽¹⁾

Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, kipu raajoissa, selkäkipu, lihaskouristukset		Hypofosfateemin osteomalasia ⁽¹⁾
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio-/infuusiopaikan reaktiot ⁽²⁾	Kuume, uupumus, vilunväreet, rintakipu, perifeerinen ödeema, huonovointisuus	Influenssan kaltaiset oireet (joidenka alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin) ⁽²⁾	
Tutkimukset		Alaniini-aminotransferaasipitoisuuden nousu, aspartaati-aminotransferaasi- ja gamma-glutamyl-transferaasipitoisuuden nousu, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden nousu ja veren laktaatti-dehydrogenaasipitoisuuden nousu		

1 Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin vain lääkkeen markkinoille tulon jälkeen, arvioitu esiintymistiheys harvinainen.

2 Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ja joita havaitaan myös kliinisissä tutkimuksissa.

3 Käsittää seuraavat ilmoitetut termit: ihottuma (haittavaikutuksen erillinen esiintymistiheys oli melko harvinainen) ja punoittava, generalisoitunut, täpläinen, täpläinen ja näppyläinen sekä kutiava ihottuma (kaikkien erillisten haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat harvinaisia).

4 Käsittää muun muassa seuraavat ilmoitetut termit: injektio-/infuusiokohdan kipu, mustelmat, värjäytyminen, ekstravasaatio, ärsytys ja reaktio (kaikkien erillisten haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat melko harvinaisia) sekä injektio-/infuusiokohdan parestesia (haittavaikutuksen erillinen esiintymistiheys oli harvinainen).

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla on verrattavissa aikuisten turvallisuusprofiiliin.

110 pediatrista potilaista sai Ferinject-valmistetta 7 kliinisessä tutkimuksessa. Mitään vakavia haittavaikutuksia ei raportoitu. Raportoituja ei-vakavia haittavaikutuksia olivat hypofosfatemia (n = 5), urtikaria (n = 5), injektio-/infuusiopaikan reaktiot (n = 4), vatsakipu (n = 2), punastuminen (n = 2), päänsärky (n = 2), kuume (n = 2), maksaentsyymiarvojen nousu (n = 2) ja ihottuma (n = 2).

Ummetusta, gastriittia, hypertensiota, kutinaa ja janoa raportoitiin vain kerran.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos raudan puutoksen korjaamiseksi annetaan tarvittavia Ferinject-annoksia suurempia annoksia, saattaa annostelun aikana tapahtua raudan liiallista kertymistä varastoihin, mikä lopulta aikaansaa hemosideroosin. Rauta-arvojen, kuten seerumin ferritiinin ja transferriniin saturaation (TSAT) tarkkailu saattaa auttaa raudan liiallisen kertymisen toteamisessa. Jos esiintyy raudan liikavarastoitumista, sitä on hoidettava normaalin lääkinnällisen käytännön mukaisesti, kuten harkitsemalla raudan kelatointihoidon käyttöä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kolmiarvoinen rauta, parenteraaliset valmisteet, ATC-koodi: B03AC

Ferinject injektio-/infuusioneste, dispersio, on rautakompleksi ferrikarboksimaltoosin kolloidinen liuos.

Kompleksin tarkoituksena on kontrolloidusti tuottaa käytettävissä olevaa rautaa kehon raudankuljetus- ja -varastoproteiineihin (transferrini ja ferritiini).

24 päivän kuluttua annoksesta punasolujen kyky käyttää radioaktiivisesti merkityn Ferinject-valmisteen sisältämää ⁵⁹Fe:a vaihteli 61–99 %:n välillä tutkittavilla, jotka sairastivat raudan puutosta, ja 61–84 %:n välillä tutkittavilla, jotka sairastivat munuaisanemiamia.

Ferinject-hoito johtaa retikulosyyttimäärän, seerumin ferritiinipitoisuuden ja transferrinisaturaation (TSAT) kasvuun normaalin vaihtelualueen sisälle.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ferinject-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu erilaisilla terapeuttisilla aloilla, joissa rautaa täytyy antaa laskimonsisäisesti raudanpuutteen korjaamiseksi. Tärkeimmät tutkimukset on kuvattu yksityiskohtaisemmin alla.

Kardiologia

Krooninen sydämen vajaatoiminta

Tutkimus CONFIRM-HF oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, 2-haarainen tutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmistetta (n = 150) lumehoitoon (n = 151) kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta ja raudanpuutoksesta kärsivillä tutkittavilla 52 viikon hoitajakson ajan. Tutkittavat saivat 1. päivänä ja viikolla 6 (korjausvaihe) joko Ferinjectiä sellaisen yksinkertaistetun annostelutaulukon mukaan, joka määritettiin käyttämällä lähtötilanteen hemoglobiinia ja ruumiinpainoa (katso kohta 4.2), lumelääkettä tai ei mitään. Viikoilla 12, 24 ja 36 (ylläpitovaihe) tutkittavat saivat Ferinject-valmistetta (500 mg rautaa) tai lumelääkettä, jos seerumin ferritiini oli < 100 ng/ml tai 100–300 ng/ml transferrinisaturaation ollessa < 20 %. Ferinject-valmisteen hoitoteho lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin ensisijaisella tehoa mittaavalla päätetapahtumalla, joka oli muutos 6 minuutin kävelytestissä (6MWT) lähtötasosta viikkoon 24 (33 ± 11 metriä, p = 0,002). Tämä teho pidettiin yllä koko tutkimuksen ajan viikkoon 52 (36 ± 11 metriä, p < 0,001).

EFFECT-HF-tutkimus oli avoin (pätetapahtumat arvioitiin sokkoutetusti), satunnaistettu, 2-haarainen tutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmistetta (n = 86) tavanomaiseen hoitoon (n = 86) kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta ja raudanpuutosanemiasta kärsivillä tutkittavilla 24 viikon hoitajakson ajan. Tutkittavat saivat 1. päivänä ja viikolla 6 (korjausvaihe) joko Ferinject-valmistetta sellaisen yksinkertaistetun annostelutaulukon mukaan, joka määritettiin käyttämällä lähtötilanteen hemoglobiinia ja ruumiinpainoa (ks. kohta 4.2), tai tavanomaista hoitoa. Viikolla 12 (ylläpitovaihe)

240126_SPC-YV007/YV080/YV013/MR/E40 T FI01 SE02

tutkittavat saivat Ferinject-valmistetta (500 mg rautaa) tai tavanomaista hoitoa, jos seerumin ferritiini oli < 100 ng/ml tai 100–300 ng/ml transferrinisaaturoon ollessa < 20 %. Ferinject-valmisteen hoitoteho tavanomaiseen hoitoon verrattuna osoitettiin ensisijaisella teholla mittaavalla päätetapahtumalla, joka oli muutos painoon suhteutetun VO₂-huippuarvon lähtötasosta viikkoon 24 (pienimmän neliösumman keskiarvo 1,04 ± 0,44, p = 0,02).

Nefrologia

Hemodialyysistä riippuvainen krooninen munuaissairaus

Tutkimus VIT-IV-CL-015 oli avoin, satunnaistettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu tutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmistetta (n = 97) rautasakkaroosiin (n = 86) raudanpuuteanemiaa sairastavilla tutkittavilla, jotka saivat keinomunuaishoitoa. Tutkittavat saivat Ferinject-valmistetta tai rautasakkaroosia 2–3 kertaa viikossa. 200 mg:n kerta-annoksia rautaa annettiin suoraan dialyysilaitteeseen. Hoitoa jatkettiin, kunnes saavutettiin yksilöllisesti laskettu kumulatiivinen rauta-annos (keskimääräinen kumulatiivinen annos rautaa Ferinject-valmistetta saaneilla: 1 700 mg). Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli se prosenttiosuus tutkittavista, jonka hemoglobiinipitoisuus oli lisääntynyt ≥ 10 g/l 4 viikkoa lähtötilanteen jälkeen. 4 viikon kuluttua lähtötilanteesta 44,1 % vastasi Ferinject-hoitoon (eli hemoglobiinipitoisuus lisääntyi ≥ 10 g/l). Vastaava prosenttiosuus rautasakkaroosia saaneilla potilailla oli 35,3 % (osuuksien välinen erotus, p = 0,2254).

Dialyysistä riippumaton krooninen munuaissairaus

Tutkimus 1VIT04004 oli avoin, satunnaistettu aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin Ferinject-valmisteen turvallisuutta ja tehoa (n = 147) suun kautta saatuun rautaan verrattuna (n = 103). Ferinject-ryhmän tutkittavat saivat 1 000 mg rautaa lähtötilanteessa ja 500 mg rautaa päivinä 14 ja 28, jos transferrinisaaturoon oli < 30 % ja seerumin ferritiinipitoisuus oli < 500 ng/ml vastaavalla käynnillä. Suun kautta annettavan raudan hoitohaaraan kuuluvat tutkittavat saivat 65 mg rautaa ferrosulfaattina kolmesti päivässä lähtötilanteesta päivään 56 asti. Tutkittavia seurattiin päivään 56 asti. Ensisijainen tehoa mittaava päätetapahtuma oli se prosenttiosuus tutkittavista, jonka hemoglobiini oli noussut ≥ 10 g/l milloin tahansa lähtötilanteen ja tutkimuksen lopun tai toimenpiteen ajankohdan välillä. Tämän saavutti 60,54 % Ferinject-ryhmän tutkittavista ja 34,7 % tutkittavista, jotka saivat rautaa suun kautta (p < 0,001). Keskimääräinen hemoglobiinin muutos päivään 56/tutkimuksen loppuun mennessä oli 10 g/l Ferinject-ryhmässä ja 7 g/l rautaa suun kautta saaneiden ryhmässä (p = 0,034, 95 %:n luottamusväli: 0,0, 0,7).

Gastroenterologia

Tulehduksellinen suolistotauti

Tutkimus VIT-IV-CL-008 oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmisteen tehoa suun kautta annettuun ferrosulfaattiin raudanpuuteanemian parantamisessa tutkittavilla, joilla oli tulehduksellinen suolistotauti. Tutkittavat saivat joko Ferinject-valmistetta (n = 111) korkeintaan 1 000 mg rautaa sisältävinä kerta-annoksina kerran viikossa, kunnes saavutettiin yksilöllisesti (Ganzonin kaavalla) laskettu rauta-annos (keskimääräinen kumulatiivinen rauta-annos: 1 490 mg), tai 100 mg rautaa kahdesti päivässä ferrosulfaattina (n = 49) 12 viikon ajan. Ferinject-valmistetta saavien tutkittavien keskimääräinen hemoglobiinin kasvu lähtötilanteesta viikolle 12 oli 38,3 g/l, mikä ei ollut huonompi (non-inferioriteetti) kuin 12-viikkoisen, kahdesti päivässä annetun ferrosulfaattihoidon kohdalla (37,5 g/l, p = 0,8016).

Tutkimus FER-IBD-07-COR oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmisteen tehoa rautasakkaroosiin tutkittavilla, joilla oli remittoiva tai lievä tulehduksellinen suolistotauti. Ferinject-valmistetta saavien tutkittavien annokset määritettiin yksinkertaistetun annostaulukon mukaan käyttämällä lähtötilanteen hemoglobiinia ja ruumiinpainoa (ks. kohta 4.2). Nämä tutkittavat saivat korkeintaan 1 000 mg rautaa kerta-annoksina. Rautasakkaroosia saavien tutkittavien annokset määritettiin yksilöllisesti laskemalla rauta-annokset Ganzonin kaavan avulla 200 mg:n rauta-

annoksilla, kunnes saavutettiin kumulatiivinen rauta-annos. Tutkittavia seurattiin 12 viikon ajan. 65,8 % Ferinject-valmistetta saavista tutkittavista (n = 240; keskimääräinen kumulatiivinen rauta-annos: 1 414 mg) vs. 53,6 % rautasakkarosia saavista tutkittavista (n = 235; keskimääräinen kumulatiivinen annos 1 207 mg; osuuksien välinen erotus, p = 0,004) oli vastannut hoitoon viikolla 12 (vaste määriteltiin hemoglobiinin kasvuksi ≥ 20 g/l). 83,8 %:lla Ferinject-valmisteella hoidetuista tutkittavista vs. 75,9 %:lla rautasakkarosilla hoidetuista tutkittavista hemoglobiinipitoisuus oli noussut vähintään 20 g/l tai se oli normaaliarvojen rajoissa viikolla 12 (osuuksien välinen erotus, p = 0,019).

Naisten terveys

Synnytyksen jälkeen

Tutkimus VIT-IV-CL-009 oli satunnaistettu, avoin non-inferioriteettitutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmisteen tehoa (n = 227) ferrosulfaattiin (n = 117) naisilla, jotka kärsivät synnytyksen jälkeisestä anemiasta. Tutkittavat saivat joko Ferinject-valmistetta korkeintaan 1 000 mg rautaa sisältävinä kerta-annoksina, kunnes heidän yksilöllisesti (Ganzonin kaavalla) laskettu kumulatiivinen rauta-annoksensa saavutettiin, tai 100 mg rautaa suun kautta otettavana ferrosulfaattina kahdesti päivässä 12 viikon ajan. Tutkittavia seurattiin 12 viikon ajan. Keskimääräinen hemoglobiinin muutos lähtötilanteesta viikolle 12 oli 33,7 g/l Ferinject-ryhmässä (n = 179; keskimääräinen kumulatiivinen rauta-annos: 1 347 mg) vs. 32,9 g/l ferrosulfaattiryhmässä (n = 89), mikä osoitti, että kumpikaan hoito ei ollut huonompi (non-inferioriteetti).

Raskaus

Laskimonsisäisiä rautalääkkeitä ei pidä käyttää raskauden aikana, jollei se ole selvästi välttämätöntä. Ferinject-hoito pitäisi rajoittaa raskaudenajan toiseen ja kolmanteen kolmannekseen, mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, ks. kohta 4.6.

Rajallisia turvallisuustietoja raskaana olevista naisista on saatavilla tutkimuksesta FER-ASAP-2009-01, satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa verrattiin Ferinject-valmistetta (n = 121) suun kautta annettuun rautasulfaattiin (n = 115) raudanpuutosanemiasta kärsivillä, raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella olevilla naisilla 12 viikon hoitajakson ajan. Tutkittavat saivat Ferinject-valmistetta siten, että kumulatiivinen rauta-annos oli 1 000 mg tai 1 500 mg (keskimääräinen kumulatiivinen annos: 1 029 mg rautaa) lähtötason hemoglobiinin tai kehonpainon perusteella tai 100 mg rautaa suun kautta annettuna kahdesti päivässä 12 viikon ajan. Hoitoon liittyvien haittavaikutusten yleisyys on samanlainen Ferinject-valmisteella ja suun kautta annetulla raudalla hoidetuilla naisilla (11,4 % Ferinject-ryhmässä; 15,3 % suun kautta annetun raudan ryhmässä). Yleisimmän ilmoitetun hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ylävatsan kipu ja päänsärky. Vastasyntyneiden Apgar-pisteet samoin kuin rautaparametrit olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

Pediatriset potilaat

Neljässä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana vähintään 14-vuotiaita nuoria. Lisäksi raudanpuuteanemiasta kärsivillä 1–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla tehtiin pediatria tutkimuksia. Yleisimpiä raudanpuuteanemian aiheuttajia olivat ruoansulatuskanavan sairaudet (esim. tulehduksellinen suolistosairaus, *Helicobacter pylori* -gastritti, keliakia) ja runsas verenvuoto kohdusta.

Prospektiivisessa farmakokineettis-farmakodynaamisessa vaiheen 2 tutkimuksessa (1VIT13036) 35 lapselle, joiden mediaani-ikä oli 9,8 vuotta (vaihteluväli: 1,5–17,5 vuotta) annettiin hoitoa 2 peräkkäisen annoksen kohorteissa joko 7,5 mg rautaa painokiloa kohti sisältävinä Ferinject-kerta-annoksina (n = 16) tai 15 mg rautaa painokiloa kohti sisältävinä Ferinject-kerta-annoksina (n = 19) siten, että enimmäisannos oli 750 mg rautaa. Hemoglobiini-, ferritiini- ja TSAT-arvot nousivat annoksesta riippuvalla tavalla. Päivänä 35 injektion jälkeen hemoglobiiniarvo oli noussut keskimäärin (keskihajonta) 19 (13,8) g/l potilailla, jotka saivat Ferinject-valmistetta annoksena 7,5 mg rautaa

painokiloa kohti, ja 28 (11,5) g/l potilailla, jotka saivat Ferinject-valmistetta annoksena 15 mg rautaa painokiloa kohti. Ks. myös kohta 4.8.

Prospektiivisessa, avoimessa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen 3 tutkimuksessa (1VIT17044) Ferinject-valmisteen tehoa ja turvallisuutta verrattiin suun kautta annettuun rautahoitoon. 40 lasta, joiden mediaani-ikä oli 14,5 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta), saivat kaksi Ferinject-kerta-annosta, jotka sisälsivät 15 mg rautaa painokiloa kohden, 7 päivän välein (enimmäiskerta-annos 750 mg) ja 39 lasta, joiden mediaani-ikä oli 14,0 vuotta (vaihteluväli: 1–17 vuotta), saivat suun kautta annettavaa ferrosulfaattia 28 päivän ajan. Sekä Ferinject-hoidon että ferrosulfaattihoidon jälkeen todettiin samankaltaista hemoglobiiniarvon nousua. Hemoglobiiniarvon nousu lähtötilanteen ja päivän 35 välisenä aikana (LS-keskiarvo [95 %:n luottamusväli]) oli Ferinject-hoidon jälkeen 22,2 [16,9, 27,5] g/l ja suun kautta annetun ferrosulfaattihoidon jälkeen 19,2 [14,3, 24,1] g/l. Tutkimuksen päättymiseen mennessä hemoglobiiniarvo oli noussut > 10 g/l yhteensä 87,5 %:lla laskimonsisäistä rautaa saaneen ryhmän potilaista. Ferritiini- ja TSAT-arvojen nousu, joita käytettiin rautavarastojen täyttymisen mittarina, oli suurempaa Ferinject-hoidon kuin suun kautta annetun ferrosulfaattihoidon jälkeen. Ferritiiniarvon nousu lähtötilanteen ja päivän 35 välisenä aikana (LS-keskiarvo [95 %:n luottamusväli]) oli Ferinject-hoidon jälkeen 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml ja suun kautta annetun ferrosulfaattihoidon jälkeen 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml. Vastaava TSAT-arvon nousu oli 24,3 [19,19, 29,41] % ja 8,7 [3,70, 13,63] %. Ks. myös kohta 4.8.

Ferritiinin seuranta korvaushoidon jälkeen

Tutkimuksen VIT-IV-CL-008 rajoitetut tiedot osoittavat, että ferritiinitasot laskivat nopeasti 2–4 korvauksen jälkeen ja siitä eteenpäin hitaammin. Keskimääräiset ferritiinitasot eivät laskeneet tasolle, jossa uudelleenhoitoa voitaisiin harkita, 12 viikon seurannan aikana. Siten käytettävissä olevat tiedot eivät selvästi kerro optimaalista aikaa ferritiinin uudelleentestaukselle, vaikkakin näyttää siltä, että ferritiinitasojen arviointi aikaisemmin kuin 4 viikkoa korvaushoidon jälkeen vaikuttaa ennaikaiselta. Siksi suositellaan, että klinikko suorittaisi ferritiinin uudelleenarvioinnin yksittäisen potilaan tilan perusteella.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Positroniemissiotomografia osoitti, että Ferinject-valmisteen sisältämät ⁵⁹Fe ja ⁵²Fe eliminoituivat nopeasti verestä, siirtyivät luuytimeen ja varastoituivat maksaan ja pernaan.

Ferinject-valmisteen 100–1 000 mg kertarauta-annoksen jälkeen raudanpuutoksesta kärsivillä tutkittavilla saavutetaan 37 µg/ml:n seerumin maksimirautapitoisuus 15 min injektiosta. Vastaava pitoisuus 1,21 tuntia injektiosta on 333 µg/ml. Keskustilan volyymi vastaa hyvin plasman volyymia (noin 3 litraa).

Eliminaatio

Injisoitu tai infusoitu rauta puhdistui plasmasta nopeasti, lopullinen puoliintumisaika vaihteli 7 tunnista 12 tuntiin, ja raudan keskimääräinen elimistössä oloaika (MRT) 11 tunnista 18 tuntiin. Raudan munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio oli vähäistä.

Pediatriset potilaat

Ferinject-valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet annoksella 15 mg rautaa painokiloa kohden olivat samankaltaisia kuin raudanpuutoksesta kärsivillä aikuisilla. Seerumin rautapitoisuus suureni suhteessa annokseen 7,5 mg rautaa painokiloa kohden tai 15 mg rautaa painokiloa kohden sisältävän kerta-annoksen jälkeen. Kun Ferinject-valmistetta annettiin 15 mg rautaa painokiloa kohden sisältävänä kerta-annoksena (enimmäisannos 750 mg), seerumin keskimääräinen maksimirautapitoisuus 310 µg/ml mitattiin 1,12 tunnin kuluttua. Terminaalinen puoliintumisaika oli 9,8 tuntia ja populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu jakautumistilavuus oli 0,42–

3,14 l. Malliin perustuvien simulaatioiden mukaan pediatrien tutkittavien systeeminen altistus oli yleensä pienempi (pienempi AUC_{0-72h}) kuin aikuisilla (mediaani ikäryhmittäin: 3 340 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (1–2-vuotiaat), 4 110 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (3–12-vuotiaat), 4 740 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (13–17-vuotiaat), 8 864 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (aikuiset)).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta eivät farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten perusteella tuoneet esiin mitään ihmiseen kohdistuvia vaaroja. Prekliiniset kokeet osoittavat, että Ferinject-valmisteesta vapautuva rauta läpäisee istukan ja erittyy rajoitetussa määrin rintamaitoon. Hedelmällisyyttä koskevissa toksikologisissa tutkimuksissa, joissa käytettiin raudalla täysin kuormitettuja kaniineja, Ferinject-valmisteen käyttöön liittyi vähäisiä sikiöllä esiintyviä luuston epämuodostumia. Eräässä rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutusta lisääntymiskykyyn kumpaakaan sukupuolta olevilla eläimillä. Pitkäaikaisia eläintutkimuksia ei ole suoritettu Ferinject-valmisteen karsinogeenisen potentiaalin arvioimiseksi. Allergista tai immunotoksista potentiaalia ei havaittu. Kontrolloitu *in-vivo*-testi ei osoittanut Ferinject-valmisteen ja antidekstraanivasta-aineiden välillä olevan ristiinvaikutusta. Paikallista ärsytystä tai intoleranssia ei havaittu laskimoon annon jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseksi)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseksi)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Yhteensopivuutta muiden kuin polypropeenista, polyetyleenistä ja lasista valmistettujen pakkausten kanssa ei tunneta.

6.3 Kesto aika

Tuotteen kesto aika myyntipakkauksessaan:

3 vuotta.

Kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen:

Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut valmisteet on mikrobiologisten syiden takia käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmiste on annettava kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 7 vuorokauden ajan 30 °C:ssa.

Kesto aika steriiliin 0,9 % m/V natriumkloridiliuokseen laimentamisen jälkeen polyetyleni- ja polypropeenipakkauksissa:

Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut valmisteet tulee mikrobiologisten syiden takia käyttää välittömästi steriiliin 0,9 % m/V natriumkloridiliuokseen laimentamisen jälkeen.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään tavallisesti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tunnin ajan

30 °C:ssa pitoisuuksina 2 mg/ml ja 5 mg/ml.

Kestoaika polypropeeniruiskussa (laimentamattomana):

Mikrobiologisten syiden takia valmiste on käytettävä välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Valmistetta säilytetään tavallisesti kuitenkin enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 72 tunnin ajan 30 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Laimennetun tai avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Ferinject toimitetaan (tyypin I lasista valmistetussa) injektiopullossa, jossa on tulppa (bromobutyylikumia) ja alumiinikorkki ja joka sisältää:

- 2 ml dispersiota. Pakkauskoot 1, 2 tai 5 injektiopulloa.
- 10 ml dispersiota. Pakkauskoot 1, 2 tai 5 injektiopulloa.
- 20 ml dispersiota. Pakkauskoko 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Tarkasta injektiopullot ennen käyttöä visuaalisesti, ettei niissä ole sakkaa ja etteivät ne ole vaurioituneet. Käytä vain sellaisia injektiopulloja, joiden sisältämä dispersio on tasainen ja jotka eivät sisällä sakkaa.

Laimennetun ja avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Jokainen Ferinject-injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ferinject tulee sekoittaa ainoastaan steriiliin 0,9 % m/V natriumkloridiliuokseen. Mitään muita laskimonsisäisiä laimennusliuoksia tai lääkevalmisteita ei pidä käyttää, sillä samentumisen ja/tai interaktion mahdollisuus on olemassa. Ks. laimennusohjeita kohdasta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska
Puh. +33 (0)1 41 06 58 90
Faksi +33 (0)1 41 06 58 99

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22144

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.07.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.06.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferinject 50 mg Fe/ml injektions-/infusionsvätska, dispersion.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml dispersion innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 50 mg järn.

En 2 ml injektionsflaska innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 100 mg järn.

En 10 ml injektionsflaska innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 500 mg järn.

En 20 ml injektionsflaska innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 1 000 mg järn.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En ml dispersion innehåller upp till 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, dispersion. Mörkbrun, ogenomskinlig vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ferinject är avsett för behandling av järnbrist när (se avsnitt 5.1):

- orala järnpreparat är ineffektiva.
- orala järnpreparat inte kan användas.
- det finns ett kliniskt behov att ge järn snabbt.

Diagnosen järnbrist måste vara baserad på laboratorieprov.

4.2 Dosering och administreringsätt

Övervaka patienter noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Ferinject.

Ferinject ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat är tillgängliga. Patienten ska observeras med avseende på biverkningar under minst 30 minuter efter varje administrering av Ferinject (se avsnitt 4.4).

Dosering

Dosering av Ferinject följer en stegvis strategi:

- [1] fastställande av det individuella järnbehovet,
- [2] beräkning och administrering av järndosen/doserna och
- [3] utvärderingar av järnstatus efter behandling.

Dessa steg specificeras nedan:

Steg 1: Fastställande av järnbehov

Det individuella behovet av järn som ska tillföras med Ferinject baseras på patientens kroppsvikt och

hemoglobinnivå (Hb). Se Tabell 1 för fastställande av totalt järnbehov: 2 doser kan krävas för ersätta det totala järnbehovet, se steg 2 för de maximala individuella järndoserna.

Järnbrist måste bekräftas med laboratorieprover såsom anges i avsnitt 4.1.

Tabell 1: Fastställande av totalt järnbehov

Hb		Patientens kroppsvikt		
g/l	mmol/l	under 35 kg	35 kg till < 70 kg	70 kg och över
< 100	< 6,2	30 mg/kg kroppsvikt	1 500 mg	2 000 mg
100 till < 140	6,2 till < 8,7	15 mg/kg kroppsvikt	1 000 mg	1 500 mg
≥ 140	≥ 8,7	15 mg/kg kroppsvikt	500 mg	500 mg

Steg 2: Beräkning och administrering av den maximala individuella järndosen/doserna

Baserat på det totala järnbehov som fastställts ska lämplig dos/lämpliga doser av Ferinject administreras, med följande i beaktande:

Vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre

En enskild administrering av Ferinject ska inte överstiga:

- 15 mg järn/kg kroppsvikt (för administrering som intravenös injektion) eller 20 mg järn/kg kroppsvikt (för administrering som intravenös infusion)
- 1 000 mg järn (20 ml Ferinject)

Den maximala rekommenderade kumulativa dosen av Ferinject är 1 000 mg järn (20 ml Ferinject) per vecka. Om det totala järnbehovet är högre ska administrering av en ytterligare dos ske minst 7 dagar efter den första dosen.

Barn och ungdomar från 1 år till 13 år

En enskild administrering av Ferinject ska inte överstiga:

- 15 mg järn/kg kroppsvikt
- 750 mg järn (15 ml Ferinject)

Den maximala rekommenderade kumulativa dosen av Ferinject är 750 mg järn (15 ml Ferinject) per vecka. Om det totala järnbehovet är högre ska administrering av en ytterligare dos ske minst 7 dagar efter den första dosen.

Steg 3: Utvärdering av järnstatus efter behandling

Ny bedömning bör göras av läkaren baserat på den enskilda patientens tillstånd. Ny bedömning av Hb-nivån bör utföras tidigast 4 veckor efter den sista administreringen av Ferinject för att ge tillräckligt med tid för erytropoes (bildande av röda blodkroppar) och järnutnyttjande. Om patienten behöver ytterligare järnersättning ska järnbehovet beräknas på nytt (se steg 1).

Barn under 1 års ålder

Effekt och säkerhet för Ferinject har inte undersökts för barn under 1 års ålder. Ferinject rekommenderas därför inte till barn i denna åldersgrupp.

Kroniskt njursjuka patienter som är beroende av hemodialys

För vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre bör inte en daglig engångsdos på maximalt 200 mg järn överskridas hos hemodialysberoende, kroniskt njursjuka patienter (se även avsnitt 4.4).

För barn i åldern 1 till 13 år med kronisk njursjukdom som kräver hemodialys har inte effekt och säkerhet för Ferinject undersökts. Ferinject rekommenderas därför inte till barn i åldern 1 till 13 år

med kronisk njursjukdom som kräver hemodialys.

Administreringsätt

Ferinject får endast administreras intravenöst:

- som injektion, eller
- som infusion, eller
- utspädd direkt i dialysatorns venslang under hemodialys.

Ferinject får inte administreras subkutant eller intramuskulärt.

Intravenös injektion

Ferinject kan ges utspädd som intravenös injektion. För vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre är maximal engångsdos 15 mg järn/kg kroppsvikt, men ska inte överstiga 1 000 mg järn. För barn i åldern 1 till 13 år är den maximala engångsdosen 15 mg järn/kg kroppsvikt, men bör inte överstiga 750 mg järn. För administreringstid, se Tabell 2.

Tabell 2: Administreringstid för intravenös injektion av Ferinject

Beräknad volym Ferinject	Motsvarande järnmängd	Administreringshastighet/ Minsta administreringstid
2 till 4 ml	100 till 200 mg	Ingen föreskriven minimitid
> 4 till 10 ml	> 200 till 500 mg	100 mg järn/minut
> 10 till 20 ml	> 500 till 1 000 mg	15 minuter

Intravenös infusion

Ferinject kan ges som intravenös infusion och ska då spädas. För vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre är maximal engångsdos 20 mg järn/kg kroppsvikt, men ska inte överstiga 1 000 mg järn. För barn i åldern 1 till 13 år är den maximala engångsdosen 15 mg järn/kg kroppsvikt, men bör inte överstiga 750 mg järn.

Vid infusion får Ferinject endast spädas ut med steril 0,9 % natriumkloridlösning enligt Tabell 3. Obs! Av stabilitetsskäl ska Ferinject inte spädas till koncentrationer om mindre än 2 mg järn/ml (ej inkluderande volymen av järnkarboxymaltosdispersion). För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Tabell 3: Utspädning av Ferinject för intravenös infusion

Beräknad volym av Ferinject	Motsvarande järnmängd	Maximal mängd steril 0,9 % natriumkloridlösning	Minsta administreringstid
2 till 4 ml	100 till 200 mg	50 ml	Ingen föreskriven minimitid
> 4 till 10 ml	> 200 till 500 mg	100 ml	6 minuter
> 10 till 20 ml	> 500 till 1 000 mg	250 ml	15 minuter

4.3 Kontraindikationer

Användning av Ferinject är kontraindicerad i fall av:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Ferinject eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter.

- Anemi som inte tillskrivs järnbrist t.ex. annan mikrocytisk anemi.
- Tecken på järnöverbelastning eller störningar i utnyttjandet av järn.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

Parenteralt administrerade järnpreparat kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga och potentiellt dödliga anafylaktiska reaktioner. Överkänslighetsreaktioner har även rapporterats när tidigare doser av parenterala järnkomplex inte har resulterat i några oönskade effekter. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronar artärspasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Risken är större för patienter med konstaterade allergier inklusive läkemedelsallergier, däribland patienter med svår astma, eksem eller andra atopiska allergier i anamnesen.

Det finns även en ökad risk för överkänslighetsreaktioner mot parenterala järnkomplex hos patienter med immunologiska eller inflammatoriska tillstånd (t.ex. systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit).

Ferinject ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat finns tillgängliga. Varje patient ska observeras avseende biverkningar under minst 30 minuter efter varje administrering av Ferinject. Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans uppkommer under administrering måste behandlingen stoppas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1 000 adrenalinlösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Hypofosfatemisk osteomalaki

Symptomatisk hypofosfatemi som leder till osteomalaki och frakturer som kräver klinisk intervention, inklusive operation har rapporterats efter godkännande för försäljning. Patienterna ska ombes uppsöka läkarhjälp om de upplever tilltagande trötthet med myalgi eller skelettsmärta. Serumfosfat ska övervakas hos patienter som ges flera administreringar av höga doser eller långvarig behandling, samt hos de patienter som har riskfaktorer för hypofosfatemi. Om hypofosfatemin kvarstår ska behandlingen med järn(III)karboximaltos omprövas.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Hos patienter med leverdysfunktion skall parenteralt järn endast administreras efter en noggrann nytta/risk-bedömning. Parenteral järnadministrering skall undvikas hos patienter med leverdysfunktion där järnöverbelastning är en utlösande faktor, särskilt *porphyria cutanea tarda* (PCT). Noggrann övervakning av järnstatus rekommenderas för att undvika järnöverbelastning.

Inga säkerhetsdata finns tillgängliga för engångsdoser över 200 mg järn till hemodialysberoende patienter med kronisk njursjukdom.

Infektion

Parenteralt järn måste användas med försiktighet vid akut eller kronisk infektion, astma, eksem eller atopiska allergier. Det rekommenderas att behandlingen med Ferinject avbryts hos patienter med pågående bakteriemi. Därför skall bedömning av nytta/risk utföras hos patienter med kronisk infektion varvid suppression av erythropoes skall beaktas.

Extravasering

Försiktighet skall iaktas vid administrering av Ferinject för att undvika extravasalt läckage. Extravasalt läckage av Ferinject vid administreringsstället kan leda till hudirritation och potentiellt långvarig brun missfärgning vid administreringsstället. I fall av extravasalt läckage skall administrering av Ferinject omedelbart avbrytas.

Hjälpämnen

Ferinject innehåller upp till 5,5 mg (0,24 mmol) natrium per ml utspädd dispersion, motsvarande 0,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Absorptionen av peroralt järn minskar vid samtidig administrering av parenterala järnpreparat. Peroral järnbehandling bör därför inte, om nödvändig, påbörjas förrän minst 5 dagar efter den senaste administreringen av Ferinject.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av Ferinject hos gravida kvinnor (se avsnitt 5.1). Därför krävs en noggrann nytta/risk-bedömning före användning under graviditet och Ferinject ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Järnbristanemi som uppträder under graviditetens första trimester kan i många fall behandlas med peroralt järn. Behandling med Ferinject ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret.

Fosterbradykardi kan förekomma efter administrering av parenteralt järn. Tillståndet är vanligtvis övergående och är en följd av en överkänslighetsreaktion hos modern. Det ofödda barnet ska övervakas noggrant under intravenös administrering av parenteralt järn till gravida kvinnor.

Data från djur tyder på att järn som frisätts från Ferinject kan passera placentabariären och att dess användning under graviditet kan påverka fostrets skelettutveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Kliniska studier har visat att endast en försumbar mängd järn (≤ 1 %) passerar över från Ferinject till human bröstmjolk. På basis av begränsade uppgifter om kvinnor som ammar är det osannolikt att Ferinject utgör en risk för det ammande barnet.

Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av Ferinject på human fertilitet. Fertiliteten påverkades inte av Ferinject-behandling i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att Ferinject påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Tabell 4 presenterar de biverkningar som rapporterats under kliniska studier vid vilka > 9 000 patienter (inklusive > 100 barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år) fick Ferinject samt biverkningar som rapporterats från erfarenhet efter marknadsintroduktion (se fotnoter till tabellen för detaljer).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (som förekommer hos 3,2 % av patienterna), följt av reaktion vid injektions-/infusionsstället, hypofosfatemi, huvudvärk, blodvallning, yrsel och hypertoni. Reaktionen på injektions-/infusionsstället inkluderar flera biverkningar som individuellt är antingen mindre vanliga eller sällsynta.

De allvarligaste biverkningarna är anafylaktiska reaktioner (sällsynta). Dödsfall har rapporterats. Se avsnitt 4.4 för närmare uppgifter.

Tabell 4: Biverkningar observerade under kliniska prövningar och erfarenhet efter

marknadsintroduktion

Organklass	Vanliga (≥ 1/100, till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens⁽¹⁾
Immunsystemet		Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner	
Metabolism och nutrition	Hypofosfatemi			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Dysgeusi, parestesier		Förlust av medvetandet ⁽¹⁾
Psykiska störningar			Ångest ⁽²⁾	
Hjärtat		Takykardi		Kounis syndrom ⁽¹⁾
Blodkärl	Blodvallning, hypertoni	Hypotoni	Presynkope ⁽²⁾ , synkope ⁽²⁾ , flebit	
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Dyspné	Bronkospasm ⁽²⁾	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta, kräkningar, obstipation, diarré, dyspepsi	Flatulens	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag ⁽³⁾ , klåda, urtikaria, erytem	Angioödem ⁽²⁾ , avlägsen missfärgning av hud ⁽²⁾ , blekhet ⁽²⁾	Ansiktsödem ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, smärta i lemmar, ryggsmärta, muskelpasmer		Hypofosfatemisk osteomalaki ⁽¹⁾
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektions-/infusionsstället ⁽⁴⁾	Pyrexí, trötthet, frossa, bröstsmärta, perifert ödem, sjukdomskänsla	Influensaliknande sjukdom (som kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter injektion) ⁽²⁾	
Undersökningar		Förhöjd koncentration av ALAT, förhöjd koncentration av ASAT, förhöjd koncentration av gammaglutamyltransferas, förhöjd koncentration av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjd koncentration av laktatdehydrogenas i blodet		

1 Biverkningar som endast rapporterats efter marknadsintroduktion; uppskattade som sällsynta.

2 Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion, även observerade i den kliniska miljön.

3 Inkluderar följande föredragna termer: hudutslag (individuell biverkning angiven som mindre vanlig) samt erytematösa, generaliserade, makulära, makulo-papulära och pruritiska hudutslag (alla individuella biverkningar angivna som sällsynta).

4 Inkluderar, men är inte begränsade till, följande föredragna termer: smärta, hematom, missfärgning, extravasation, irritation och reaktion vid injektions-/infusionsstället (alla individuella biverkningar angivna som mindre vanliga) och parestesier (individuell biverkning angiven

som sällsynt).

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år är jämförbar med den för vuxna. 110 pediatrika patienter fick Ferinject i 7 kliniska studier. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. De rapporterade icke-allvarliga biverkningarna var hypofosfatemi (n = 5), urtikaria (n = 5), reaktioner på injektions-/infusionsstället (n = 4), buksmärta (n = 2), blodvällning (n = 2), huvudvärk (n = 2), pyrexia (n = 2), förhöjda leverenzym (n = 2) och hudutslag (n = 2). Obstipation, gastrit, hypertension, klåda och törst rapporterades endast en gång.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Administrering av mer Ferinject än den mängd som behövs för att behandla järnunderskott vid tidpunkten för administreringen kan leda till ansamling av järn i järndepåer och så småningom till hemosideros. Övervakning av järnparametrar såsom serumferritin och transferrinmättnad (TSAT) kan bidra till upptäckt av järnackumulering. Om ackumulering av järn föreligger, behandla i enlighet med medicinsk praxis, överväg t.ex. användning av ett järnkelaterande ämne.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Järn, parenteralt preparat, ATC-kod: B03AC

Ferinject injektions-/infusionsvätska, dispersion, är en kolloidal lösning av järnkomplexet järnkarboxymaltos.

Komplexet är anpassat för att på ett kontrollerat sätt, tillhandahålla utnyttbart järn för järntransport och proteindepåer i kroppen (transferrin och ferritin, respektive).

Röda blodkroppars utnyttjande av ⁵⁹Fe från radioaktivt märkt Ferinject varierade från 91 % till 99 % hos patienter med järnbrist och från 61 % till 84 % hos patienter med renal anemi 24 dagar efter att dosen givits.

Behandling med Ferinject leder till en ökning av antalet retikulocyter, serumferritinnivåer och TSAT-nivåer till normala värden.

Klinisk effekt och säkerhet

Ferinjects effekt och säkerhet har studerats i olika terapeutiska områden där intravenöst järn är nödvändigt för att korrigera järnbrist. De viktigaste studierna beskrivs mer detaljerat nedan.

Kardiologi

Kroniskt hjärtsvikt

Studie CONFIRM-HF var en dubbelblind, randomiserad, studie med 2 grupper för jämförelse av

Ferinject (n = 150) mot placebo (n = 151) hos försökspersoner med kronisk hjärtsvikt och järnbrist under en behandlingsperiod på 52 veckor. Dag 1 och vecka 6 (korrigeringsfasen) fick försökspersonerna antingen Ferinject i enlighet med en förenklad dostabell baserat på baslinje-Hb och kroppsvikt vid screening (se avsnitt 4.2), placebo eller ingen dos. Vecka 12, 24 och 36 (underhållsfasen) fick försökspersonerna Ferinject (500 mg järn) eller placebo om serumferritin var < 100 ng/ml eller 100 till 300 ng/ml med TSAT < 20 %. Fördelen med behandling med Ferinject mot placebo demonstrerades med det primära effektivitetsmättet, ändringen i testet med 6-minuters promenad (6 MWT) från baslinjen till vecka 24 (33 ± 11 meter, $p = 0,002$). Den effekten bibehölls under hela studien till vecka 52 (36 ± 11 meter, $p < 0,001$).

Studien EFFECT-HF var en open-label (med blindad effektmåtsutvärdering), randomiserad, studie med 2 grupper för jämförelse av Ferinject (n = 86) mot gängse vård (n = 86) hos patienter med kroniskt hjärtfel och järnbrist under en behandlingsperiod på 24 veckor. Dag 1 och vecka 6 (korrigeringsfasen) fick patienterna endera Ferinject i enlighet med en förenklad dostabell baserat på baslinje-Hb och kroppsvikt vid screeningen (se avsnitt 4.2) eller gängse vård. Vid vecka 12 (underhållsfas) fick patienterna Ferinject (500 mg järn) eller gängse vård om serumferritin < 100 ng/ml eller 100 till 300 ng/ml och TSAT < 20 %. Fördelen med behandling med Ferinject mot gängse vård demonstrerades med det primära effektivitetsmättet, ändringen i viktjusterat test av topp-VO₂ från baslinjen till vecka 24 (LS genomsnittligt $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrologi

Hemodialysberoende kronisk njursjukdom

Studie VIT-IV-CL-015 var en open-label, randomiserad parallellgruppsstudie som jämförde Ferinject (n = 97) med järnsackaros (n = 86) hos försökspersoner med järnbristanemi som genomgick hemodialys. Försökspersonerna fick Ferinject eller järnsackaros 2-3 gånger per vecka i singeldoser om 200 mg järn direkt i dialysapparaten tills den individuellt kalkylerade kumulativa järndosen uppnåddes (kumulativ medeldos järn som Ferinject: 1 700 mg). Primär effektendpoint var den andel av försökspersonerna som uppnådde en ökning av Hb om $\geq 1,0$ g/dl 4 veckor efter baseline. 4 veckor efter baseline svarade 44,1 % på behandlingen med Ferinject (dvs. en Hb-ökning om $\geq 1,0$ g/dl) jämfört med 35,3 % för järnsackaros ($p = 0,2254$).

Icke-dialysberoende kronisk njursjukdom

Studie 1VIT04004 var en open-label, randomiserad studie med aktiv kontroll, som utvärderade säkerheten och effekten av Ferinject (n = 147) vs. oralt järn (n = 103). Försökspersonerna i Ferinject-gruppen fick 1 000 mg järn vid baseline och 500 mg järn dag 14 och 28, om TSAT var < 30 % och serumferritin var < 500 ng/ml vid respektive besök. Försökspersonerna i armen med oralt järn fick 65 mg järn TID som ferrosulfat från baseline till dag 56. Försökspersonerna följdes upp till dag 56. Primär effektendpoint var andelen försökspersoner som uppnådde en ökning av Hb om $\geq 1,0$ g/dl någon gång mellan baseline och studiens slut eller tid för intervention. Detta uppnåddes av 60,54 % av de försökspersoner som fick Ferinject vs. 34,7 % av försökspersonerna i gruppen med oralt järn ($p < 0,001$). Medelvärdet för hemoglobinförändring till dag 56/studiens slut var 1,0 g/dl i Ferinjectgruppen och 0,7 g/dl i gruppen med oralt järn ($p = 0,034$, 95 % KI: 0,0, 0,7).

Gastroenterologi

Inflammatorisk tarmsjukdom

Studie VIT-IV-CL-008 var en randomiserad, open-label studie som jämförde effekten av Ferinject med oralt ferrosulfat för att reducera järnbristanemi hos försökspersoner med inflammatorisk tarmsjukdom. Försökspersonerna fick antingen Ferinject (n = 111) i singeldoser på upp till 1 000 mg järn en gång per vecka tills den individuellt kalkylerade järndosen (per Ganzoni-formula) uppnåddes (medelvärde av kumulativ järndos: 1 490 mg) eller 100 mg järn BID som ferrosulfat (n = 49) i 12 veckor. De försökspersoner som fick Ferinject visade en medelökning av Hb från baseline till vecka 12 om 3,83 g/dl, vilket inte var sämre än 12 veckors behandling med ferrosulfat två gånger dagligen (3,75 g/dl, $p = 0,8016$).

Studie FER-IBD-07-COR var en randomiserad, open-label studie som jämförde effekten av Ferinject vs. järnsackaros hos försökspersoner med remitterande eller mild inflammatorisk tarmsjukdom. De

försökspersoner som fick Ferinject doserades enligt ett förenklat doseringsschema som använde baseline Hb och kroppsvikt (se avsnitt 4.2) i singeldoser på upp till 1 000 mg järn, medan de försökspersoner som fick järnsackaros doserades enligt individuellt kalkylerade järndoser med användning av Ganzoni-formulan med doser om 200 mg järn till den kumulativa järndosen var uppnådd. Försökspersonerna följdes upp i 12 veckor. 65,8 % av försökspersonerna som fick Ferinject (n = 240; kumulativ medeldos 1 414 mg) vs. 53,6 % som fick järnsackaros (n = 235; kumulativ medeldos 1 207 mg; p = 0,004) hade svarat vecka 12 (definierat som Hb-ökning ≥ 2 g/dl). 83,8 % av Ferinject-behandlade försökspersoner vs. 75,9 % av järnsackaros-behandlade försökspersoner uppnådde en Hb-ökning om ≥ 2 g/dl eller hade Hb inom normala gränser vecka 12 (p = 0,019).

Kvinnors hälsa

Post-partum

Studie VIT-IV-CL-009 var en randomiserad open-label non-inferiority studie som jämförde effekten av Ferinject (n = 227) vs. ferrosulfat (n = 117) hos kvinnor som led av post-partum-anemi. Försökspersonerna fick antingen Ferinject i singeldoser om upp till 1 000 mg järn tills deras individuellt kalkylerade kumulativa järndos (per Ganzoni-formula) uppnåddes, eller 100 mg järn som oralt ferrosulfat BID i 12 veckor. Försökspersonerna följdes upp i 12 veckor. Medelförändringen av Hb från baseline till vecka 12 var 3,37 g/dl i Ferinject-gruppen (n = 179; kumulativ medeldos: 1 347 mg) vs. 3,29 g/dl i ferrosulfatgruppen (n=89), vilket visar non-inferiority mellan behandlingarna.

Graviditet

Intravenösa järnmediciner skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Behandling med Ferinject ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret, se avsnitt 4.6.

Begränsade säkerhetsdata hos gravida kvinnor finns tillgängliga från studie FER-ASAP-2009-01, en randomiserad, öppen studie som jämför Ferinject (n = 121) med oralt järnsulfat (n = 115) i gravida kvinnor i andra och tredje trimestern med järnbristanemi under en behandlingsperiod på 12 veckor. Försökspersonerna fick Ferinject i kumulativa doser på 1 000 mg eller 1 500 mg järn (genomsnittlig kumulativ dos: 1 029 mg järn) baserat på Hb och kroppsvikt vid screening, eller 100 mg järn som oralt järn BID i 12 veckor. Incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar var liknande mellan de kvinnor som behandlats med Ferinject och de som behandlats med oralt järn (11,4 % i Ferinject-gruppen; 15,3 % i gruppen som behandlats med oralt järn). De vanligast rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna var illamående, smärtor i övre delen av buken samt huvudvärk. Apgar-poängen för nyfödda samt järnparametrarna var liknande mellan behandlingsgrupperna.

Pediatrik population

Ungdomar 14 år eller äldre ingick i 4 studier som utfördes på vuxna. Dessutom utfördes pediatrika studier på barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år med järnbristanemi. De vanligaste etiologierna för järnbristanemi var mag-tarmsjukdomar (t.ex. kronisk inflammatorisk tarmsjukdom, *Helicobacter pylori* gastris, glutenintolerans) och kraftig livmoderblödning.

I en prospektiv farmakokinetisk/farmakodynamisk fas 2 studie (1VIT13036), behandlades 35 barn med en medianålder på 9,8 år (intervall: 1,5–17,5 år) i två 2 på varandra följande doskohorter med en engångsdos av Ferinject 7,5 mg järn/kg kroppsvikt (n = 16) eller Ferinject 15 mg järn/kg kroppsvikt (n = 19), vid en maximal dos på 750 mg järn. Hb, ferritin och TSAT ökade dosberoende. På dag 35 efter injektion, var medelökningen (SD) i Hb 1,9 (1,38) g/dl med Ferinject 7,5 mg järn/kg och 2,8 (1,15) g/dl med Ferinject 15 mg järn/kg. Se även avsnitt 4.8.

I en prospektiv, open-label, parallelgrupp fas 3 studie (1VIT17044), jämfördes effektivitet och säkerhet av Ferinject med oral järnbehandling. 40 barn med en medianålder på 14,5 år (interval: 1 till 17 år) behandlades med 2 doser Ferinject 15 mg järn/kg kroppsvikt med 7 dagars 23intervall (maximal engångsdos 750 mg) och 39 barn med en medianålder på 14,0 år (intervall: 1 till 17 år) med oralt järnsulfat under 28 dagar. En liknande ökning av Hb observerades efter båda

behandlingarna med Ferinject och behandling med oralt järnsulfat. Ökningen av Hb från baslinjen till dag 35 (LS-medelvärde [95 % KI]) var 2,22 [1,69, 2,75] g/dl efter Ferinject och 1,92 [1,43, 2,41] g/dl efter oralt järnsulfat. Totalt uppnådde 87,5 % av patienterna i den intravenösa järngruppen en ökning av Hb > 1 g/dl vid EOS. Ökningen i ferritin och TSAT, som användes som ett mått på påfyllningen av järnförrådet, var högre efter Ferinject-behandling jämfört med oral järnsulfatbehandling, med en ökning i ferritin från baslinjen till dag 35 (LS-medelvärde [95 % KI]) på 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml efter Ferinject och 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml efter oralt järnsulfat. Motsvarande ökning av TSAT var 24,3 [19,19, 29,41] % respektive 8,7 [3,70, 13,63] %. Se även 4.8.

Övervakning av ferritin efter ersättningsbehandling

Det finns begränsade data från studien VIT-IV-CL-008 som visar att nivåerna av ferritin minskar snabbt i 2–4 veckor efter ersättningsbehandlingen och därefter mer långsamt. De genomsnittliga nivåerna av ferritin minskade inte till sådana nivåer att ny behandling behövde övervägas under de 12 veckornas uppföljning av studien. Det innebär att tillgängliga data inte tydligt indikerar någon optimal tidpunkt för omtestning av ferritin, även om bedömning av ferritinnivåer tidigare än 4 veckor efter ersättningsbehandlingen verkar vara för tidigt. Därför rekommenderas att vidare utvärdering av ferritin bör göras av läkaren baserat på den enskilda patientens tillstånd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Positronemissionstomografi har visat att ⁵⁹Fe och ⁵²Fe från Ferinject snabbt elimineras ur blodet, passerar till benmärgen och lagras i lever och mjälte.

Efter administrering av en engångsdos Ferinject om 100 till 1 000 mg järn till försökspersoner med järnbrist, erhålls maximala totala serumjärnnivåer om 37 µg/ml till 333 µg/ml efter 15 minuter respektive 1,21 timmar. Centralrummets volym motsvarar väl plasmavolymer (cirka 3 liter).

Eliminering

Injicerat eller infuserat järn avlägsnas snabbt ur plasma, slutlig halveringstid varierar från 7 timmar till 12 timmar och MRT (mean residence time) från 11 timmar till 18 timmar. Renal utsöndring av järn är försumbar.

Pediatrik population

De farmakokinetiska egenskaperna hos Ferinject vid en dos på 15 mg järn/kg var liknande de för vuxna patienter med järnbrist. Serumjärn ökade proportionellt mot dosen efter en engångsdos på 7,5 mg järn/kg eller 15 mg järn/kg. Efter en engångsdos med Ferinject på 15 mg järn/kg kroppsvikt (maximalt 750 mg), uppmättes maximala totala serumjärnvärden på 310 µg/ml efter 1,12 timmar. Den slutliga halveringstiden var 9,8 timmar och den uppskattade distributionsvolymen enligt populationens farmakokinetiska analys var 0,42 till 3,14 liter. Baserat på modellbaserade simuleringar tenderade de pediatrika försökspersonerna att ha en lägre systemisk exponering (lägre AUC_{0–72 h}) jämfört med de vuxna (medianvärde per åldersgrupp: 3 340 µg×h/ml (1 till 2 år), 4 110 µg×h/ml (3 till 12 år), 4 740 µg×h/ml (13 till 17 år), 8 864 µg×h/ml (vuxna)).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Prekliniska studier visar att järn som frisätts från Ferinject passerar placentabarriären och utsöndras i mjölk i begränsade, kontrollerade mängder. I studier av reproduktionstoxikologi där man använde kaniner som fått järn i överskott fanns ett samband mellan Ferinject och mindre skelettavvikelse hos fostret. I en fertilitetsstudie på råttor sågs inga effekter på fertiliteten vare sig hos han- eller hondjur. Inga långtidsstudier på djur har utförts för bedömning av karcinogen potential hos Ferinject. Det finns inga belägg för någon allergen eller immunotoxisk potential. En kontrollerad test *in vivo* uppvisade ingen korsreaktivitet med antikroppar mot dextran hos Ferinject. Ingen lokal irritation eller intolerans observerades efter intravenös administrering av Ferinject.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för justering av pH),
Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Kompatibilitet med behållare i andra material än polypropen, polyeten och glas har inte dokumenterats.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning:
3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet av förpackningen:

Ur mikrobiologisk synpunkt skall preparat för parenteral administrering användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor användarens ansvar. Administrering av produkten ska ske under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har påvisats i 7 dagar vid 30 °C.

Hållbarhet i förpackningar av polyeten och polypropen efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning:

Ur mikrobiologisk synpunkt skall preparat för parenteral administrering användas omedelbart efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning. Om det inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C. Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har påvisats i 72 timmar vid 30 °C i koncentrationer på 2 mg/ml och 5 mg/ml.

Hållbarhet i spruta av polypropen (ospädd):

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C. Kemisk och fysikalisk hållbarhet vid användning har påvisats i 72 timmar vid 30 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning eller första öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ferinject levereras i en injektionsflaska (typ I glas) med en propp (bromobutylgummi) och en aluminiumkapsyl innehållande:

- 2 ml dispersion. Förpackningsstorlekar med 1, 2 eller 5 injektionsflaskor.
- 10 ml dispersion. Förpackningsstorlekar med 1, 2 eller 5 injektionsflaskor.

- 20 ml dispersion. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera visuellt att injektionsflaskorna inte innehåller fällning eller är skadade före användningen. Använd endast flaskor med homogen dispersion utan fällning.

För förvaringsanvisningar efter spädning eller första öppnande av läkemedlet, se avsnitt 6.3. Injektionsflaskor med Ferinject är avsedda endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ferinject får blandas endast med steril 0,9 % natriumkloridlösning. Inga andra intravenösa spädningslösningar och läkemedel bör användas eftersom risk för fällning och/eller interaktion föreligger. För anvisningar om spädning se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrike
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90
Fax +33 (0)1 41 06 58 99

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22144

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.07.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 18.06.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.01.2024