

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferinject 50 mg rautaa/ml injektio-/infuusioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 50 mg rautaa ferrikarboksimaltoosin muodossa.

Jokainen 2 ml:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 100 mg rautaa ferrikarboksimaltoosin muodossa.

Jokainen 10 ml:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 500 mg rautaa ferrikarboksimaltoosin muodossa.

Jokainen 20 ml:n injektio- tai infuusiopullo sisältää 1 000 mg rautaa ferrikarboksimaltoosin muodossa.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raudanpuutoksen hoitoon, kun suun kautta otettavat rautavalmisteet eivät tehoa tai niitä ei voida käyttää.

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 tarpeen määrittämisestä kohta Taulukko 1:

Taulukko 1: Raudan tarpeen määrittäminen

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

Raudanpuute pitää vahvistaa laboratoriotesteissä, kuten todetaan kohdassa 4.1.

Vaihe 2: Yksilön enimmäisrauta-annosten laskeminen ja antaminen

Edellä kuvastusti määritetyn raudan tarpeen perusteella pitäisi antaa asianmukaiset Ferinject-annokset ottaen huomioon seuraavat seikat:

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.

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 käyttämällä edellä olevaa taulukkoa 1. (Ks. kohta 5.1.)

Erityispotilasryhmät – potilaat, joilla on hemodialyysihoidoa edellyttävä krooninen munuaistauti

Kerran päivässä annettavaa 200 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää potilailla, joilla on hemodialyysihoidoa edellyttävä krooninen munuaistauti (katso myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Ferinject-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu lapsilla eikä sitä siten suositella alle 14-vuotiaille lapsille.

Annostelutapa:

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 liuosta. Kerralla annettava enimmäisannos on 15 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 1 000 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. Kerralla annettava enimmäisannos on 20 mg rautaa painokiloa kohden, kuitenkin enintään 1 000 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 ferrikarboksimaltoosiliuoksen määrää).

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 häiriötä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet*Yliherkkyysreaktiot*

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteet saattavat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio.

Yliherkkyysreaktioita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisten annosten jälkeen.

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/anafylaktoidisten 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.

Hypofosfatemia

Parenteraalisesti annetut rautavalmisteet voivat aiheuttaa hypofosfatemiaa, joka on useimmissa tapauksissa ohimenevää ja kliinisesti oireetonta. Lääkärin hoitoa vaativia hypofosfatemiatapauksia ilmoitettiin pääasiassa potilailla, joilla oli entuudestaan riskitekijöitä, ja potilailla, jotka olivat saaneet rautavalmistetta laskimoon suurina annoksina ja pitkäkestoisesti.

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 erytroipoesin 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

Yksi ml laimentamatonta Ferinject-valmistetta sisältää korkeintaan 5,5 mg (0,24 mmol) natriumia. Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat alhaisen natriumpitoisuuden sisältävää ruokavaliota.

Pediatriset potilaat

Ferinject-valmisteen käyttöä lapsille ei ole tutkittu.

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

Ferinject-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on rajoitetusti tietoja (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. Mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, suositellaan tämän hoidon rajoittamista raskauden toiseen ja kolmanteen kolmanneeseen.

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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

On epätodennäköistä, että Ferinject heikentää ajokykyä tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa 4 on esitetty sekä kliinisissä tutkimuksissa (joissa >8 000 tutkittavaa 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 2,9 %: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. Näitä kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta tutkittavilta, joilla todettiin seerumin fosforiarvon laskua, pienimmät seerumin fosforiarvot saatiin noin 2 viikon jälkeen, ja useimmissa tapauksissa arvot palasivat lähtötasolle 12 viikon kuluttua Ferinject-hoidosta. Vakavin haittavaikutus on anafylaktoidiset/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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	Anafylaktoidiset/ anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hypofosfatemia		
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus	Parestesia, makuhäiriö	Tajunnan menety ⁽¹⁾
Psyykkiset häiriöt			Ahdistuneisuus ⁽²⁾
Sydän		Takykardia	
Verisuonisto	Punastuminen, hypertensio	Hypotensio	Laskimotulehdus, pyörtyminen ⁽²⁾ , presynkopee ⁽²⁾
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Hengenahdistus	Bronkospasmi ⁽²⁾
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu, ruoansulatushäiriö, vatsakipu, ummetus, ripuli	Ilmavaivat
Iho ja ihonalainen		Kutina, urtikaria,	Angioedeema ⁽²⁾ ,

kudos		eryteema, ihottuma ⁽³⁾	kalpeus ⁽²⁾ ja kasvojen turvotus ⁽¹⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskipu, selkäkipu, nivelkipu, kipu raajoissa, lihaskouristukset	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio-/infuusiopaikan reaktiot ⁽²⁾	Kuume, uupumus, rintakipu, perifeerinen ödeema, vilunväreet	Huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet (joidennka alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin) ⁽²⁾
Tutkimukset		Alaniini-aminotransferaasi-pitoisuuden nousu, aspartaatti-aminotransferaasi-, gammaglutamyyli-transferaasi- ja, veren laktaatti-dehydrogenaasi-pitoisuuden nousu, veren alkalisen fosfataasipitoisuuden nousu	

1 Haittavaikutukset, joista ilmoitettiin vain lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

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

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

4 Käsitteää 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).

Huomautus: ADR = adverse drug reaction, lääkkeen haittavaikutus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 transferrinin saturaaion 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, liuos, 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 munuaisanemiaa.

Raudanpuuteanemiaa sairastavien potilaiden Ferinject-hoito johtaa retikulosyyttimäärän ja seerumin ferritiinipitoisuuden 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 100–299 ng/ml transferrinisaturaation ollessa <20 % tai ei mitään. Ferinject-valmisteen hoitoteho lumelääkkeeseen verrattuna osoitettiin ensisijaisella tehoa mittaavalla päätetapahtumalla, joka oli muutos 6 minuutin kävelytestissä (6MWT) lähtötasosta viikkoon 24 (p=0,002). Tämä teho pidettiin yllä koko tutkimuksen ajan viikkoon 52 (p<0,001).

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 transferrinisaturaatio oli <30 % ja seerumin ferritiinipitoisuus oli <500 ng/ml vastaavalla käynnillä. Suun kautta annettavan raudan hoitoaaraan 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 % rautasakkaroosia saavista tutkittavista (n=235; keskimääräinen kumulatiivinen annos 1 207 mg; osuuskien 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 rautasakkaroosilla hoidetuista tutkittavista hemoglobiinipitoisuus oli noussut vähintään 20 g/l tai se oli normaaliarvojen rajoissa viikolla 12 (osuuskien 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). Yleisimmin ilmoitetut hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ylävatsan kipu ja päänsärky. Vastasyntyneiden Apgar-pisteet samoin kuin rautaparametrit olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä.

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 ennenaikaiselta. Siksi suositellaan, että klinikko suorittaisi ferritiinin uudelleenarvioinnin yksittäisen potilaan tilan perusteella.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Ferinject-valmisteen 100–1000 mg kertarauta-annoksen jälkeen raudanpuutoksesta kärsivillä tutkittavilla saavutetaan 37 µg/ml:n seerumin maksimirautapitoisuus 15 min injektioista. Vastaava pitoisuus 1,21 tuntia injektioista on 333 µg/ml. Keskustilan volyymi vastaa hyvin plasman volyymia (noin 3 litraa).

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

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 ristinvaiikutusta. 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 kuin kohdassa 6.6. mainittujen lääkevalmisteiden kanssa. Yhteensopivuutta muiden kuin polyetyleenistä ja lasista valmistettujen pakkausten kanssa ei tunneta.

6.3 Kestoaika

Tuotteen kesto aika myyntipakkauksessaan:
3 vuotta.

Kestoaika pakkauksen avaamisen jälkeen:
Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut valmisteet on mikrobiologisten syiden takia käytettävä välittömästi.

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

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ferinject toimitetaan (tyypin I lasista valmistetussa) injektiopullossa, jossa on tulppa (bromobutylikumia) ja alumiinikorkki ja jonka sisältö on seuraava:
2 ml liuosta, joka sisältää 100 mg rautaa. Saatavana 1, 2 ja 5 injektiopullon pakkauksissa.
10 ml liuosta, joka sisältää 500 mg rautaa. Saatavana 1, 2 ja 5 injektiopullon pakkauksissa.
20 ml liuosta, joka sisältää 1 000 mg rautaa. Saatavana 1 injektiopullon pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

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

Jokainen Ferinject-injektiopullo on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön tuote tai jätemateriaali 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(T)

22144

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.07.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.06.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2019-01-03