

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie gromadzenie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferinject 50 mg żelaza/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 50 mg żelaza w postaci karboksymaltozy żelazowej.

Każda fiolka o pojemności 2 ml zawiera 100 mg żelaza w postaci karboksymaltozy żelazowej.
Każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 500 mg żelaza w postaci karboksymaltozy żelazowej.
Każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 1000 mg żelaza w postaci karboksymaltozy żelazowej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml roztworu zawiera do 5,5 mg (0,24 mmol) sodu, patrz punkt 4.4. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji. Ciemnobrązowy, nieprzezroczysty roztwór wodny do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ferinject jest wskazany do stosowania w leczeniu niedoborów żelaza (patrz punkt 5.1), gdy:

- doustne produkty żelaza nie są skuteczne;
- nie można stosować doustnych produktów żelaza;
- szybkie podanie żelaza jest uzasadnione klinicznie.

Rozpoznanie niedoboru żelaza musi zostać potwierdzone na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania produktu leczniczego Ferinject oraz po jego podaniu.

Produkt leczniczy Ferinject należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu produktu leczniczego Ferinject (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dawkowanie produktu Ferinject określa się w kilku krokach: [1] ustalenie indywidualnego zapotrzebowania na żelazo, [2] obliczenie i podawanie dawki (lub dawek) żelaza oraz [3] ocena stanu po uzupełnieniu niedoboru żelaza. Kroki te opisano poniżej:

Krok 1: Ustalanie zapotrzebowania na żelazo

Indywidualne zapotrzebowanie na żelazo w celu uzupełnienia jego niedoboru produktem Ferinject określa się na podstawie masy ciała pacjenta oraz stężenia hemoglobiny (Hb). Sposób ustalania zapotrzebowania na żelazo przedstawia tabela 1:

Tabela 1: Ustalanie zapotrzebowania na żelazo

Hb		Masa ciała pacjenta		
g/dl	mmol/l	poniżej 35 kg	od 35 kg do <70 kg	70 kg i powyżej
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
od 10 do <14	od 6,2 do <8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Niedobór żelaza musi zostać potwierdzony na podstawie wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.1).

Krok 2: Obliczanie i podawanie indywidualnej maksymalnej dawki (lub dawek) żelaza

W oparciu o wyżej ustalone wartości zapotrzebowania na żelazo należy podać odpowiednią dawkę (lub dawki) produktu Ferinject, biorąc pod uwagę co następuje:

Pojedyncze podanie produktu Ferinject nie powinno przekraczać:

- 15 mg żelaza na kg masy ciała (podanie przez wstrzyknięcie dożylnie) lub 20 mg żelaza na kg masy ciała (podanie przez infuzję dożylną);
- 1000 mg żelaza (20 ml produktu Ferinject).

Maksymalna zalecana dawka kumulacyjna produktu Ferinject wynosi 1000 mg żelaza (20 ml produktu Ferinject) na tydzień.

Krok 3: Ocena stanu po uzupełnieniu niedoboru żelaza

Lekarz powinien dokonać ponownej oceny na podstawie stanu konkretnego pacjenta. Ponowną ocenę stężenia Hb należy przeprowadzić nie wcześniej niż 4 tygodnie od ostatniego podania produktu Ferinject, aby zapewnić wystarczający czas na erytropoezę i wykorzystanie żelaza w organizmie. W razie gdy pacjent wymaga dalszego uzupełniania niedoboru żelaza, należy ponownie obliczyć zapotrzebowanie na żelazo przy użyciu tabeli 1 powyżej. (Patrz punkt 5.1).

Szczególna populacja — pacjenci z przewlekłą chorobą nerek wymagającą hemodializy

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wymagającą hemodializy nie należy przekraczać pojedynczej maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 200 mg żelaza (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie badano produktu Ferinject u dzieci, dlatego nie zaleca się jego stosowania u dzieci poniżej 14 lat.

Sposób podawania

Ferinject jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego:

- we wstrzyknięciu lub
- w infuzji lub

- podczas hemodializy bezpośrednio przez linię żylną prowadzącą do dializatora.

Produktu Ferinject nie wolno podawać podskórnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcie dożylnie

Ferinject można podawać we wstrzyknięciu dożylnym w postaci nierozcieńczonego roztworu.

Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 15 mg żelaza na kg masy ciała, jednak nie może przekraczać 1000 mg żelaza. Szybkość podawania przedstawiono w tabeli 2:

Tabela 2: Szybkość podawania produktu Ferinject we wstrzyknięciu dożylnym

Wymagana objętość produktu Ferinject			Dawka równoważna żelaza			Szybkość podawania / minimalny czas podawania
2	do	4 ml	100	do	200 mg	Brak minimalnego zalecanego czasu
>4	do	10 ml	>200	do	500 mg	100 mg żelaza/min
>10	do	20 ml	>500	do	1000 mg	15 minut

Infuzja dożylna

Ferinject można podawać w infuzji dożylnej. W takim przypadku produkt musi zostać rozcieńczony.

Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 20 mg żelaza na kg masy ciała, jednak nie może przekraczać 1000 mg żelaza.

W celu infuzji, Ferinject należy rozcieńczać wyłącznie jałowym 0,9% m/V roztworem chlorku sodu w sposób podany w tabeli 3. Uwaga: ze względu na trwałość roztworu, produktu Ferinject nie należy rozcieńczać do stężeń poniżej 2 mg żelaza/ml (bez uwzględnienia objętości roztworu karboksymaltozy żelazowej). Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Tabela 3: Schemat rozcieńczania produktu leczniczego Ferinject w celu podania go w infuzji dożylnej

Wymagana objętość produktu Ferinject			Dawka równoważna żelaza			Maksymalna objętość jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu	Minimalny czas trwania wlewu
2	do	4 ml	100	do	200 mg	50 ml	Brak minimalnego zalecanego czasu
>4	do	10 ml	>200	do	500 mg	100 ml	6 minut
>10	do	20 ml	>500	do	1000 mg	250 ml	15 minut

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Ferinject jest przeciwwskazane w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną, na produkt leczniczy Ferinject lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- rozpoznanej poważnej nadwrażliwości na inne podawane pozajelitowo preparaty żelaza;
- niedokrwistości niezależnej od niedoboru żelaza, np. niedokrwistości mikrocytarnej;
- objawów przeładowania żelazem lub zaburzeń przyswajania żelaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do zgonu reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości były także zgłaszane po pozajelitowym podaniu kompleksów zawierających żelazo w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane. Zgłaszano także reakcje

nadwrażliwości, w wyniku których rozwinął się zespół Kounisa (skurcz tętnicy wieńcowej w wyniku ostrej reakcji alergicznej, mogący prowadzić do zawału mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Ryzyko to jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami z wywiadem wskazującym na występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej.

Istnieje również podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy zawierające żelazo w przypadku podawania ich z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy Ferinject należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu produktu leczniczego Ferinject. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania leku leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań o stężeniu 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować również dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

Krzywica hipofosfatemiczna

Po wprowadzeniu produktów do obrotu notowano występowanie objawowej hipofosfatemii prowadzącej do rozmiękania kości i złamań wymagających interwencji klinicznej, w tym zabiegu chirurgicznego. Należy zalecać pacjentowi, aby zasięgnął porady lekarskiej, jeśli nasili się u niego poczucie zmęczenia z jednoczesnymi bólami mięśni lub kości. U pacjentów przyjmujących wielokrotnie duże dawki lub poddawanych długotrwałemu leczeniu, a także u osób z czynnikami ryzyka hipofosfatemii należy kontrolować stężenie fosforanów w surowicy. W razie utrzymywania się hipofosfatemii, należy ponownie ocenić konieczność leczenia karboksymalczą żelaza.

Zaburzenie czynności wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby produkty żelaza podawane pozajelitowo można stosować pod warunkiem wnikliwego rozważenia bilansu zagrożeń i korzyści. Jeżeli przeładowanie żelazem może wywoływać zaburzenie czynności wątroby (np. w porfirii skórnej późnej), należy unikać stosowania pozajelitowych produktów żelaza. Aby nie dopuścić do przeładowania żelazem, zaleca się staranne monitorowanie wskaźników gospodarki żelazem.

Brak dostępnych danych określających bezpieczeństwo podawania pojedynczych dawek żelaza większych niż 200 mg u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, wymagających hemodializy.

Zakażenia

Produkty zawierające żelazo przeznaczone do podawania pozajelitowego należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami, astmą oskrzelową, wypryskiem i alergiami atopowymi. U pacjentów ze stwierdzoną aktualnie bakteriemią zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Ferinject. U pacjentów z przewlekłymi zakażeniami należy w związku z tym ocenić bilans korzyści i zagrożeń, biorąc pod uwagę zahamowanie erytropoezy.

Wynaczynienie

Podczas podawania produktu leczniczego Ferinject należy zachować ostrożność, aby uniknąć wynaczynienia produktu leczniczego do przestrzeni okołozylnej. Wynaczynienie produktu leczniczego Ferinject do przestrzeni okołozylnej może prowadzić do podrażnienia skóry i mogącego długo utrzymywać się brązowego przebarwienia skóry w miejscu podania. Jeżeli dojdzie do wynaczynienia do przestrzeni okołozylnej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu.

Substancje pomocnicze

Jeden ml nierozcieńczonego produktu Ferinject zawiera do 5,5 mg (0,24 mmol) sodu. Należy to uwzględnić podczas leczenia pacjentów stosujących dietę niskosodową.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Ferinject u dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo zmniejszają wchłanianie żelaza przyjmowanego w tym samym czasie doustnie. W związku z tym, jeżeli jest to konieczne, leczenia doustnymi preparatami żelaza nie należy rozpoczynać przed upływem przynajmniej 5 dni od ostatniego podania produktu Ferinject.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Ferinject u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 5.1). Przed zastosowaniem leku w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i zagrożeń. Nie należy stosować produktu Ferinject w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można leczyć podawanymi doustnie preparatami żelaza. Leczenie za pomocą produktu leczniczego Ferinject należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Po zastosowaniu pozajelitowych produktów żelaza może wystąpić bradykardia płodu. Jest ona zwykle przemijająca i wynika z reakcji nadwrażliwości u matki. Podczas dożylnego podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży należy uważnie obserwować nienarodzone dziecko.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że żelazo uwalniane z produktu Ferinject przenika przez barierę łożyskową i jego stosowanie w okresie ciąży może wpływać na rozwój kośćca w okresie płodowym (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

W badaniach klinicznych wykazano, że przenikanie żelaza z produktu Ferinject do ludzkiego mleka było nieistotne ($\leq 1\%$). Z ograniczonych danych dotyczących kobiet karmiących piersią nie wynika, by produkt Ferinject stanowił zagrożenie dla dzieci karmionych piersią.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu produktu Ferinject na płodność u ludzi. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach Ferinject nie wykazywał wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieje małe prawdopodobieństwo, aby Ferinject mógł wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych, w których łącznie >8000 uczestników otrzymywało Ferinject, a także działania niepożądane zgłaszane w okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego Ferinject do obrotu (informacje szczegółowe — patrz przypisy pod tabelą).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są nudności (występujące u 2,9% uczestników),

a następnie reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, hipofosfatemia, ból głowy, uderzenia gorąca, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze. Na reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji składa się kilka rodzajów działań niepożądanych, z których każde z osobna występuje albo niezbyt często, albo rzadko.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi są reakcje rzekomoanafilaktyczne/anafilaktyczne (występujące rzadko); zgłaszano przypadki zgonów. Więcej szczegółów — patrz punkt 4.4.

Tabela 4: Działania niepożądane produktu leczniczego stwierdzone podczas badań klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	reakcje rzekomoanafilaktyczne/anafilaktyczne	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipofosfatemia			
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	parestezje, zaburzenia smaku		utrata przytomności ¹
Zaburzenia psychiczne			uczucie lęku ²	
Zaburzenia serca		częstoskurcz		zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze	niedociśnienie tętnicze	zapalenie żył, omdlenie ² , stan przed-omdleniowy ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	skurcz oskrzeli ²	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, dyspepsja, ból brzucha, zaparcia, biegunka	wzdęcia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, pokrzywka, rumień, wysypka ³	obrzęk naczynioruchowy ² , błądność powłok skórnych ²	obrzęk twarzy ¹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle mięśni, ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni		Krzywica hipofosfatemiczna ¹

Klasyfikacja układów i narządów	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji ⁴	gorączka, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, uczucie zimna	złe samopoczucie, objawy grypopodobne (które mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni) ²	
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotranspeptydazy, dehydrogenazy mleczanowej i fosfatazy alkalicznej		

¹) Działania niepożądane zgłaszane wyłącznie w okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu; oszacowane jako rzadkie.

²) Działania niepożądane zgłaszane w okresie po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, które zgłasza się też w badaniach klinicznych.

³) Obejmuje następujące określenia preferowane wg słownika MedDRA: wysypkę (działanie niepożądane skategoryzowano jako niezbyt częste działanie niepożądane) oraz wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę grudkową, wysypkę plamisto-grudkową i wysypkę z towarzyszącym świądem (działania niepożądane skategoryzowano jako rzadkie działanie niepożądane).

⁴) Obejmuje m.in. następujące określenia preferowane wg słownika MedDRA: ból w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, krwiak w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, przebarwienie skóry w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, wynaczynienie produktu leczniczego w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia/infuzji, reakcję w miejscu wstrzyknięcia/infuzji (wszystkie działania niepożądane skategoryzowano jako niezbyt częste działanie niepożądane) oraz parestezje (działanie niepożądane skategoryzowano jako rzadkie działanie niepożądane).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Fachowi pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podanie produktu Ferinject w ilościach przekraczających dawkę wymaganą do uzupełnienia niedoboru żelaza w chwili rozpoznania może prowadzić do nagromadzenia żelaza w puli zapasowej i w konsekwencji do hemosyderyzy. W diagnostyce przeładowania żelazem przydatne może być monitorowanie parametrów gospodarki żelazem, np. stężenia ferrytyny w surowicy i wysycenia transferyny. W przypadku stwierdzenia kumulacji żelaza, należy wdrożyć leczenie stosowane standardowo w tego rodzaju przypadkach, np. rozważyć zastosowanie związków chelatujących żelazo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: związki żelaza trójwartościowego, preparaty parenteralne, kod ATC: B03AC

Ferinject roztwór do wstrzykiwań/infuzji jest roztworem koloidalnym kompleksu jonu żelazowego z karboksymaltozą.

Kompleks ten ma na celu uwalnianie w sposób kontrolowany żelaza dostępnego dla białek transportujących żelazo (transferyny) i białek magazynujących żelazo (ferrytyny).

Stopień wykorzystania przez krwinki czerwone ^{59}Fe zawartego w znakowanym radioaktywnie produkcie leczniczym Ferinject wynosił po 24 dniach od podania: od 91% do 99% u uczestników z niedokrwistością z niedoboru żelaza i od 61% do 84% u uczestników z niedokrwistością pochodzenia nerkowego.

Stosowanie produktu leczniczego Ferinject prowadzi do zwiększenia liczby retikulocytów, stężenia ferrytyny w surowicy oraz wysycenia transferyny do poziomu mieszczącego się w zakresie wartości prawidłowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Ferinject badano w różnych obszarach terapeutycznych wymagających dożylnego podawania produktów zawierających żelazo w celu wyrównania niedoboru tego pierwiastka. Najważniejsze badania opisano bardziej szczegółowo poniżej.

Kardiologia

Przewlekła niewydolność serca

Badanie CONFIRM-HF było prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniem klinicznym obejmującym 2 grupy terapeutyczne, w którym porównywano Ferinject ($n = 150$) z placebo ($n = 151$) u uczestników z przewlekłą niewydolnością serca i niedoborem żelaza przez okres terapeutyczny trwający 52 tygodnie. W fazie korekty dawkowania (dzień 1, tydzień 6) uczestnikom badania podano Ferinject według uproszczonego schematu dawkowania opracowanego na podstawie stężenia Hb zmierzonego w punkcie początkowym i masy ciała zmierzonej na wizycie przesiewowej (patrz punkt 4.2), placebo albo nie podano żadnej dawki. W fazie leczenia podtrzymującego (tydzień 12, 24 i 36) uczestnikom podawano Ferinject (500 mg żelaza) lub placebo w przypadku stężeń ferrytyny w surowicy wynoszących <100 ng/ml lub mieszczących się w zakresie 100–300 ng/ml, przy wysyceniu transferyny o wartości $<20\%$. Korzyść leczenia produktem leczniczym Ferinject w porównaniu z placebo wykazano za pomocą głównego punktu końcowego oceny skuteczności, jakim była zmiana wyniku testu 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk test*, 6MWT) w tygodniu 24 w porównaniu do punktu początkowego (33 ± 11 metrów; $p = 0,002$). Efekt ten utrzymywał się przez okres badania do tygodnia 52 (36 ± 11 metrów; $p < 0,001$).

Badanie EFFECT-HF było prowadzonym metodą otwartej próby (z oceną punktu końcowego prowadzoną metodą ślepej próby), randomizowanym badaniem klinicznym obejmującym 2 grupy terapeutyczne, w którym porównywano Ferinject ($n = 86$) z lekiem standardowym ($n = 86$) u uczestników z przewlekłą niewydolnością serca i niedoborem żelaza przez okres terapeutyczny trwający 24 tygodnie. W fazie korekty dawkowania (dzień 1, tydzień 6) uczestnikom badania podano Ferinject według uproszczonego schematu dawkowania opracowanego na podstawie stężenia Hb zmierzonego w punkcie początkowym i masy ciała zmierzonej na wizycie przesiewowej (patrz punkt 4.2), lub lek standardowy. W fazie leczenia podtrzymującego (tydzień 12) uczestnikom podawano Ferinject (500 mg żelaza) lub lek standardowy w przypadku stężeń ferrytyny w surowicy <100 ng/ml lub mieszczących się w zakresie 100–300 ng/ml oraz przy wysyceniu transferyny $<20\%$. Korzyść leczenia produktem leczniczym Ferinject w porównaniu z lekiem standardowym wykazano za pomocą głównego punktu końcowego oceny skuteczności, jakim była zmiana szczytowego zużycia

tlenu (VO₂) znormalizowanego względem masy ciała w tygodniu 24, w porównaniu do punktu początkowego (średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów: $1,04 \pm 0,44$; $p = 0,02$).

Nefrologia

Przewlekła choroba nerek u pacjentów wymagających hemodializy

Badanie VIT-IV-CL-015 było otwartym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych badaniem klinicznym, w którym porównywano stosowanie produktu leczniczego Ferinject ($n = 97$) ze stosowaniem kompleksu wodorotlenku żelaza z sacharozą ($n = 86$) u poddawanych hemodializie uczestników z niedokrwistością z niedoboru żelaza. Uczestnicy otrzymywali Ferinject albo kompleks wodorotlenku żelaza z sacharozą 2-3 razy w tygodniu w dawkach pojedynczych zawierających po 200 mg żelaza podawanych bezpośrednio do dializatora do momentu, w którym stwierdzono osiągnięcie indywidualnie wyliczonej dawki kumulacyjnej żelaza (średnia dawka kumulacyjna żelaza podawanego w postaci produktu leczniczego Ferinject: 1700 mg). Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek uczestników, u których po 4 tygodniach od pomiaru początkowego uzyskano zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,0$ g/dl. Po 4 tygodniach od pomiaru początkowego stwierdzono, że odsetek pacjentów, którzy zareagowali na stosowane leczenie (czyli odsetek pacjentów, u których uzyskano zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,0$ g/dl) wyniósł 44,1% w grupie otrzymującej Ferinject i 35,3% w grupie otrzymującej kompleks wodorotlenku żelaza z sacharozą ($p = 0,2254$).

Przewlekła choroba nerek u pacjentów niewymagających hemodializy

Badanie 1VIT04004 było otwartym, randomizowanym, badaniem klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną porównującym Ferinject ($n = 147$) z doustnym produktem zawierającym żelazo ($n = 103$) pod względem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Uczestnicy otrzymujący Ferinject otrzymywali 1000 mg żelaza w punkcie początkowym i 500 mg żelaza w 14. i 28. dniu badania, jeśli stwierdzane podczas tych wizyt wysycenie transferyny wynosiło $<30\%$, a stężenie ferrytyny wynosiło <500 ng/ml. Uczestnicy otrzymujący doustny produkt zawierający żelazo otrzymywali 65 mg żelaza w postaci siarczanu żelaza trzy razy na dobę w okresie od pomiaru początkowego do 56. dnia badania. Okres obserwacji obejmował 56 dni. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek uczestników, u których w dowolnym momencie okresu od pomiaru początkowego do zakończenia badania lub do podjęcia interwencji uzyskano zwiększenie stężenia Hb o $\geq 1,0$ g/dl. Główny punkt końcowy oceny skuteczności osiągnęło 60,54% uczestników otrzymujących Ferinject i 34,7% uczestników otrzymujących doustny produkt zawierający żelazo ($p < 0,001$). Średnia zmiana stężenia hemoglobiny do 56. dnia badania / końca badania wyniosła 1,0 g/dl w grupie otrzymującej Ferinject i 0,7 g/dl w grupie otrzymującej doustny produkt zawierający żelazo ($p = 0,034$; 95% CI od 0,0 do 0,7).

Gastroenterologia

Choroba zapalna jelit

Badanie VIT-IV-CL-008 było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym porównywano stosowanie produktu leczniczego Ferinject ze stosowaniem podawanego doustnie siarczanu żelaza pod względem skuteczności w łagodzeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u uczestników z chorobą zapalną jelit. Uczestnicy otrzymywali Ferinject (n = 111) w dawkach pojedynczych sięgających 1000 mg żelaza raz w tygodniu do momentu, w którym stwierdzono osiągnięcie indywidualnie wyliczonej (ze wzoru Ganzoniego) dawki kumulacyjnej żelaza (średnia dawka kumulacyjna żelaza: 1490 mg) albo siarczany żelaza w dawce 100 mg żelaza dwa razy na dobę (n = 49) przez 12 tygodni. U uczestników otrzymujących Ferinject stwierdzono średnie zwiększenie stężenia Hb w okresie od pomiaru początkowego do 12. tygodnia badania wynoszące 3,83 g/dl, przy czym wynik ten świadczył o przynajmniej takiej samej skuteczności (spełnione kryterium biorównoważności) co skuteczność 12-tygodniowego podawania dwa razy na dobę siarczany żelaza (3,75 g/dl; p = 0,8016).

Badanie FER-IBD-07-COR było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym porównywano skuteczność produktu leczniczego Ferinject ze skutecznością kompleksu wodorotlenku żelaza z sacharozą u uczestników z nawrotowym lub łagodną chorobą zapalną jelit. Uczestnicy leczenia produktem leczniczym Ferinject otrzymywali go w dawkach zgodnych z uproszczonym schematem dawkowania opartym na początkowym stężeniu Hb i masie ciała (patrz punkt 4.2) w dawkach pojedynczych sięgających 1000 mg żelaza, natomiast uczestnicy leczenia kompleksem wodorotlenku żelaza z sacharozą otrzymywali go stosownie do indywidualnie wyliczonego ze wzoru Ganzoniego niedoboru żelaza w dawkach po 200 mg żelaza do momentu osiągnięcia kumulacyjnej dawki żelaza. Okres obserwacji obejmował 12 tygodni. W 12. tygodniu badania stwierdzono odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako zwiększenie stężenia Hb o ≥ 2 g/dl) u 65,8% uczestników otrzymujących Ferinject (n = 240; średnia kumulacyjna dawka żelaza: 1414 mg) i u 53,6% uczestników otrzymujących kompleks wodorotlenku żelaza z sacharozą (n = 235; średnia kumulacyjna dawka żelaza: 1207; p = 0,004). Po 12. tygodniu badania odsetek uczestników, u których uzyskano wzrost stężenia Hb o ≥ 2 g/dl lub powrót stężenia Hb do wartości mieszczących się w zakresie wartości prawidłowych, wyniósł 83,8% w grupie otrzymującej Ferinject i 75,9% w grupie otrzymującej kompleks wodorotlenku żelaza z sacharozą (p = 0,019).

Zdrowie kobiet

Niedokrwistość poporodowa

Badanie VIT-IV-CL-009 było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym biorównoważności, w którym porównywano skuteczność produktu leczniczego Ferinject (n = 227) ze skutecznością siarczany żelaza (n = 117) u kobiet cierpiących na niedokrwistość poporodową. Uczestniczki otrzymywały Ferinject w dawkach pojedynczych sięgających 1000 mg żelaza do momentu, w którym stwierdzono osiągnięcie indywidualnie wyliczonej (ze wzoru Ganzoniego) dawki kumulacyjnej żelaza, albo 100 mg żelaza w postaci siarczany żelaza dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Okres obserwacji obejmował 12 tygodni. Średnia zmiana stężenia Hb w okresie od pomiaru początkowego do 12. tygodnia badania wyniosła 3,37 g/dl w grupie otrzymującej Ferinject (n = 179; średnia kumulacyjna dawka żelaza: 1347 mg) i 3,29 mg/dl w grupie otrzymującej siarczany żelaza (n = 89), przy stwierdzeniu spełnienia kryterium biorównoważności między grupami.

Ciąża

W czasie ciąży nie należy stosować dożylnych leków zawierających żelazo, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne. Leczenie produktem Ferinject należy ograniczyć do drugiego i trzeciego trymestru, jeśli uzna się, że korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla matki i płodu, patrz punkt 4.6.

Dostępne są ograniczone dane o bezpieczeństwie stosowania u kobiet w ciąży pochodzące z badania FER-ASAP-2009-01 — randomizowanego, otwartego badania klinicznego, w którym porównywano

stosowanie produktu leczniczego Ferinject (n = 121) ze stosowaniem podawanego doustnie siarczanu żelaza (n = 115) u kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży z niedokrwistością z niedoboru żelaza przez okres terapeutyczny trwający 12 tygodni. Uczestniczkom badania podawano kumulacyjne dawki produktu leczniczego Ferinject zawierające 1000 mg lub 1500 mg żelaza (średnia dawka kumulacyjna: 1029 mg żelaza) w oparciu o stężenie Hb i masę ciała zmierzoną podczas wizyty przesiewowej bądź 100 mg żelaza w przyjmowanej dwa razy na dobę dawce doustnej przez okres 12 tygodni. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna u kobiet przyjmujących produkt leczniczy Ferinject, jak i w grupie kobiet przyjmujących żelazo doustnie (grupa przyjmująca Ferinject: 11,4%; grupa przyjmująca żelazo doustnie: 15,3%). Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to: nudności, ból górnych partii brzucha oraz ból głowy. Oceny noworodków w skali Apgar, jak również wyniki badań ich parametrów krwi związanych z żelazem, były podobne w obu grupach terapeutycznych.

Monitorowanie ferrytyny po leczeniu zastępczym

Dostępne są ograniczone dane uzyskane w badaniu VIT-IV-CL-008, które wykazują, że stężenie ferrytyny zmniejsza się gwałtownie w okresie 2–4 tygodni po leczeniu zastępczym, a następnie nieco wolniej. Średnie stężenie ferrytyny nie spadło do poziomu, przy którym można rozważyć ponowne leczenie, w ciągu trwającej 12 tygodni kontroli związanej z badaniem. Dostępne dane nie wskazują więc wyraźnie optymalnego czasu ponownego badania ferrytyny, chociaż ocena stężenia ferrytyny przed upływem 4 tygodni od zakończenia leczenia zastępczego okazała się zbyt wczesna. Dlatego zaleca się, aby lekarz przeprowadził ponowną ocenę stężenia ferrytyny na podstawie stanu konkretnego pacjenta.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

W badaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazano, że ^{59}Fe i ^{52}Fe z produktu Ferinject było szybko eliminowane z krwi, przekazywane do szpiku kostnego, a następnie gromadzone w wątrobie i śledzionie.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu Ferinject zawierającej od 100 do 1000 mg żelaza uczestnikom z niedoborem tego pierwiastka maksymalne całkowite stężenie żelaza w surowicy (37–333 $\mu\text{g/ml}$) uzyskano odpowiednio po 15 min do 1,21 godz. Objętość kompartmentu centralnego jest ściśle związana z objętością osocza (wynosi około 3 l).

Eliminacja

Po podaniu we wstrzyknięciu dożylnym lub dożylnym wlewie kroplowym następowała szybka eliminacja żelaza z osocza. Okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosił 7 do 12 godz., a średni czas obecności leku w organizmie (MRT – ang. *mean residence time*) 11 do 18 godz. Jedynie śladowe ilości są wydane przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Wyniki badań przedklinicznych wskazują, że żelazo uwalniane z produktu Ferinject przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielane z mlekiem w ograniczonej, kontrolowanej ilości. W badaniach toksycznego wpływu produktu Ferinject na reprodukcję, przeprowadzonych na królikach z nadmiarem żelaza w ustroju, stwierdzono niewielkie zmiany patologiczne kośćca u płodów. W badaniach płodności przeprowadzonych na szczurach nie stwierdzono wpływu tego produktu na płodność samców lub samic. Nie prowadzono długookresowych badań oceniających działanie rakotwórcze produktu Ferinject u zwierząt. Nie obserwowano objawów działania uczulającego lub immunotoksycznego. W badaniu *in vivo* prowadzonym z grupą kontrolną wykazano brak reaktywności krzyżowej produktu Ferinject z przeciwciałami skierowanymi przeciw dekstranowi. Po podaniu dożylnym nie obserwowano objawów podrażnienia ani nietolerancji w miejscu podania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem podanych w punkcie 6.6. Zgodność z pojemnikami wykonanymi z materiałów innych niż polietylen lub szkło nie jest znana.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu zapakowanego do sprzedaży:

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania:

Ze względów mikrobiologicznych produkt do podawania pozajelitowego należy wykorzystać bezzwłocznie po przygotowaniu.

Trwałość po rozcieńczeniu w jałowym 0,9% roztworze chlorku sodu:

Ze względów mikrobiologicznych produkt do podawania pozajelitowego należy wykorzystać bezzwłocznie po rozcieńczeniu jałowym roztworem 0,9% chlorku sodu.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Ferinject dostarczany jest w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma bromobutyłowa) i kapsłem aluminiowym w postaci:

2 ml roztworu zawierającego 100 mg żelaza. Dostępne opakowania: 1, 2 i 5 fiolek.

10 ml roztworu zawierającego 500 mg żelaza. Dostępne opakowania: 1, 2 i 5 fiolek.

20 ml roztworu zawierającego 1000 mg żelaza. Dostępne opakowania: 1 fiolka.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem należy skontrolować, czy fiolki nie zostały uszkodzone, a roztwór nie zawiera osadu. Można stosować wyłącznie fiolki zawierające jednorodny roztwór bez śladów osadu.

Każda fiolka zawierająca Ferinject jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ferinject można mieszać jedynie z jałowym 0,9% m/V roztworem chlorku sodu. Z uwagi na

możliwość wytrącania i (lub) interakcji, nie należy stosować ani innych rozcieńczalników do roztworów dożylnych ani innych środków leczniczych. Instrukcje dotyczące rozcieńczania, patrz punkt 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16248

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 grudnia 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

październik 2020 r.