



PRODUKTRESUMÉ

for

Ferinject, injektions-/infusionsvæske, dispersion

0. D.SP.NR.
23400

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Ferinject

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En ml dispersion indeholder ferricaryoxymaltose svarende til 50 mg jern.

Hvert 2 ml hætteglas indeholder ferricaryoxymaltose svarende til 100 mg jern.
Hvert 10 ml hætteglas indeholder ferricaryoxymaltose svarende til 500 mg jern.
Hvert 20 ml hætteglas indeholder ferricaryoxymaltose svarende til 1.000 mg jern.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på
En ml dispersion indeholder op til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektions-/infusionsvæske, dispersion.

Mørkebrun, ikke transparent, vandig dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Ferinject er indiceret til behandling af jernmangel, når (se pkt. 5.1):

- orale jernpræparater er ineffektive.
- orale jernpræparater ikke kan anvendes.
- der er et klinisk behov for hurtig tilførsel af jern.

Jernmangeldiagnosen skal være baseret på laboratorieprøver.

4.2 Dosering og administration
Overvåg omhyggeligt patienten for tegn og symptomer på overfølsomhedsreaktioner under og efter hver administration af Ferinject.

Ferinject bør kun administreres, når et personale, der har erfaring med at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, er umiddelbart tilgængeligt i et miljø, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Patienten skal observeres for bivirkninger i mindst 30 minutter efter hver Ferinject-administration (se pkt. 4.4).

Dosering

Doseringen af Ferinject følger et trinvist princip:

- [1] bestemmelse af den enkeltes jernbehov,
- [2] beregning og administration af jerndosis/-doser og
- [3] bedømmelser post-jernmætning.

Disse trin beskrives nedenfor:

Trin 1: Bestemmelse af jernbehovet

Den enkeltes behov for mætning med jern ved brug af Ferinject bestemmes på basis af patientens legemsvægt og hæmoglobinniveau (Hb). Se Tabel 1 for bestemmelse af det totale jernbehov. Det kan være nødvendigt med 2 doser for at mætte det totale jernbehov, se Trin 2 for de maksimale, individuelle jerndoser.

Jernmangel skal bekræftes af laboratorietests om anført i pkt. 4.1.

Tabel 1: Bestemmelse af jernbehovet

Hb		Patientens legemsvægt		
g/dl	mmol/l	under 35 kg	35 kg til < 70 kg	70 kg og derover
< 10	<6,2	30 mg/kg legemsvægt	1.500 mg	2.000 mg
10 til <14	6,2 til <8,7	15 mg/kg legemsvægt	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg legemsvægt	500 mg	500 mg

Trin 2: Beregning og administration af maksimal(e), individuel(le) jerndosis/-doser

Baseret på det totale, bestemte jernbehov, skal den rette dosis Ferinject administreres ud fra følgende overvejelser:

Voksne og unge i alderen 14 og ældre

En enkelt Ferinject-administration bør ikke overstige:

- 15 mg jern/kg legemsvægt (for administration med intravenøs injektion) eller 20 mg jern/kg legemsvægt (for administration med intravenøs infusion)
- 1.000 mg jern (20 ml Ferinject)

Den maksimale, anbefalede kumulative dosis Ferinject er 1.000 mg jern (20 ml Ferinject) pr. uge. Hvis det totale jernbehov er højere, bør administration af en yderligere dosis ske mindst 7 dage efter første dosis.

Børn og unge i alderen 1 til 13 år

En enkelt Ferinject-administration bør ikke overstige:

- 15 mg jern/kg legemsvægt
- 750 mg jern (15 ml Ferinject)

Den maksimale, anbefalede kumulative dosis Ferinject er 750 mg jern (15 ml Ferinject) pr. uge. Hvis det totale jernbehov er højere, bør administration af en yderligere dosis ske mindst 7 dage efter første dosis.

Trin 3: Bedømmelser efter jernmætning

Genbedømmelse skal udføres af klinikerens baseret på den enkelte patients sygdom. Hb-niveauet skal genbedømmes tidligst 4 uger efter sidste Ferinject-indgift, for at der er tilstrækkelig tid til erythropoiese og udnyttelse af jern. Hvis patienten har brug for yderligere jernmætning, skal jernbehovet omberegnes (se Trin 1).

Børn under 1 år

Ferinjects effektivitet og sikkerhed er ikke undersøgt hos børn under 1 år. Brugen af Ferinject anbefales derfor ikke til børn i denne aldersgruppe.

Patienter med hæmodialyseafhængig, kronisk nyresygdom

Til voksne og unge i alderen 14 og ældre må en enkelt maksimal daglig dosis på 200 mg jern ikke overstiges hos patienter med hæmodialyseafhængig, kronisk nyresygdom (se også pkt. 4.4).

Ferinjects effektivitet og sikkerhed er ikke undersøgt hos børn i alderen 1 til 13 år med hæmodialyseafhængig kronisk nyresygdom. Brugen af Ferinject anbefales derfor ikke til børn i alderen 1 til 13 år med hæmodialyseafhængig kronisk nyresygdom.

Administration

Ferinject må kun indgives intravenøst:

- som injektion eller
- som infusion eller
- under hæmodialyse ufortyndet direkte på den venøse side af dialyseapparatet

Ferinject må ikke administreres subkutant eller intramuskulært.

Intravenøs injektion

Ferinject kan administreres som intravenøs injektion ved brug af en ufortyndet dispersion. Hos voksne og unge i alderen 14 og ældre er den maksimale enkeltdosis 15 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 1.000 mg jern. Hos børn i alderen 1 til 13 år er den maksimale enkeltdosis 15 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 750 mg jern. Administrationshastigheder vises i Tabel 2:

Tabel 2: Administrationshastigheder for intravenøs injektion af Ferinject

Nødvendig mængde Ferinject	Tilsvarende jerdosis	Administrationshastighed/Minimum administrationstid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	Ingen minimal tid ordineret
> 4 til 10 ml	> 200 til 500 mg	100 mg jern/min
> 10 til 20 ml	> 500 til 1.000 mg	15 minutter

Intravenøs infusion

Ferinject kan administreres som intravenøs infusion, men skal i så fald fortyndes. Hos voksne og unge i alderen 14 og ældre er den maksimale enkeltdosis 20 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 1.000 mg jern. Hos børn i alderen 1 til 13 år er den maksimale enkeltdosis 15 mg jern/kg legemsvægt, men må ikke overstige 750 mg jern.

Ved infusion må Ferinject kun fortyndes med steril 0,9 % m/V natriumkloridopløsning som vist i Tabel 3. Bemærk: Af stabilitetsgrunde bør Ferinject ikke fortyndes til koncentrationer på mindre end 2 mg jern/ml (dette inkluderer ikke mængden af ferricarboxymaltose-dispersionen). For yderligere instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Tabel 3: Fortyndingsplan til Ferinject til intravenøs infusion

Nødvendig mængde Ferinject	Tilsvarende jerdosis	Maksimal mængde steril 0,9 % m/V natriumchlorid-opløsning	Minimum administrations-tid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	50 ml	Ingen minimal tid ordineret
>4 til 10 ml	>200 til 500 mg	100 ml	6 minutter
>10 til 20 ml	>500 til 1.000 mg	250 ml	15 minutter

4.3 Kontraindikationer

Brugen af Ferinject er kontraindiceret i tilfælde af:

- overfølsomhed over for det aktive stof, over for Ferinject eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- kendt alvorlig overfølsomhed over for andre parenterale jernpræparater
- anæmi, der ikke skyldes jernmangel, f.eks. anden mikrocytær anæmi
- tegn på jernoverskud, eller forstyrrelser i jernudnyttelsen

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen*Overfølsomhedsreaktioner*

Parenteralt administrerede jernpræparater kan forårsage overfølsomhedsreaktioner, herunder alvorlige og potentielt dødelige anafylaktiske reaktioner. Der er også rapporteret overfølsomhedsreaktioner efter tidligere uproblematisk doser af parenterale jernkomplekser. Der har været rapporter om overfølsomhedsreaktioner, som progredierede til Kounis syndrom (akut allergisk koronararteriespasme, der kan resultere i myokardieinfarkt; se pkt. 4.8).

Risikoen er højere for patienter med kendte allergier, herunder lægemiddelallergier, og hos patienter, der lider af svær astma, eksem eller anden atopisk allergi.

Der er også en øget risiko for overfølsomhedsreaktioner på parenterale jernkomplekser hos patienter med immunologiske eller inflammatoriske tilstande (f.eks. systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis).

Ferinject bør kun administreres, når et personale, der har erfaring med at vurdere og håndtere anafylaktiske reaktioner, er umiddelbart tilgængeligt i et miljø, hvor der er adgang til komplet genoplivningsudstyr. Patienten skal observeres for bivirkninger i mindst 30 minutter efter hver Ferinject-administration. Hvis der opstår overfølsomhedsreaktioner eller tegn på intolerans under administrationen, skal behandlingen stoppes øjeblikkeligt. Faciliteter til genoplivning (hjertestop, respirationsstop) og udstyr til håndtering af akutte anafylaktiske reaktioner skal være tilgængelige, herunder 1 mg/ml adrenalin-injektionsvæske. Yderligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gives efter behov.

Hypofosfatæmisk osteomalaci

Symptomatisk hypofosfatæmi, som fører til osteomalaci og frakturer, der kræver klinisk intervention, herunder operation er blevet rapporteret efter markedsføringen. Patienterne bør opfordres til at søge læge, hvis de oplever en forværret træthed med myalgier eller knoglesmerter.

Serumfosfat bør overvåges hos patienter, der behandles med flere administrationer af høje doser eller langvarig behandling samt patienter med eksisterende risikofaktorer for hypofosfatæmi. I tilfælde af vedvarende hypofosfatæmi bør behandling med ferricarboxymaltose revurderes.

Lever- eller nyreinsufficiens

Hos patienter med leverdysfunktion skal parenteral jern kun indgives efter nøje vurdering af risici/fordele. Parenteral jernindgift bør undgås hos patienter med leverdysfunktion, hvor jernoverskud er en udløsende faktor, specielt ved sen hudporfyri. Det anbefales at kontrollere jernstatus omhyggeligt med henblik på at undgå jernoverskud.

Der foreligger ingen sikkerhedsdata om hæmodialyseafhængige, kroniske nyrepatienter, som har fået enkeltdoser på mere end 200 mg jern.

Infektion

Parenteralt jern bør anvendes med forsigtighed i tilfælde af akut eller kronisk infektion, astma, eksem eller atopiske allergier. Det anbefales at standse behandlingen med Ferinject hos patienter med igangværende bakteriæmi. Der skal derfor foretages en vurdering af risici/fordele hos patienter med kronisk infektion, idet man skal tage suppressionen af erythropoiesen i betragtning.

Ekstravasation

Der skal udvises forsigtighed med henblik på at undgå paravenøs lækage, når Ferinject indgives. Paravenøs lækage af Ferinject på administrationsstedet kan medføre irritation af huden og potentielt langvarig brun misfarvning på administrationsstedet. I tilfælde af paravenøs lækage af Ferinject skal indgiften stoppes omgående.

Hjælpestoffer

Ferinject indeholder op til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium pr. ml ufortyndet dispersion, svarende til 0,3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Absorptionen af peroralt jern reduceres, når det administreres samtidigt med parenterale jernpræparater. Derfor må oral jernbehandling, om nødvendigt, ikke påbegyndes før mindst 5 dage efter den seneste administration af Ferinject.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Ferinject til gravide kvinder (se punkt 5.1). Det er derfor nødvendigt omhyggeligt at vurdere fordele og ulemper inden brug under graviditet, og Ferinject bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt (se pkt. 4.4).

Jernmangelanæmi i første trimester af graviditeten kan i mange tilfælde behandles med oralt jern. Behandling med Ferinject bør begrænses til andet og tredje trimester, hvis fordelene vurderes at veje tungere end den potentielle risiko for både mor og foster.

Føtal bradykardi kan forekomme efter administration af parenterale jernpræparater. Tilstanden er som regel forbigående og en følge af en overfølsomhedsreaktion hos moderen. Det ufødte barn skal overvåges nøje under intravenøs administration af parenterale jernpræparater til gravide kvinder.

Data fra dyr tyder på, at jern frigivet fra Ferinject kan passere den placentare barriere, og at dets anvendelse under graviditet kan påvirke udviklingen af skelettet hos fosteret (se pkt. 5.3).

Amning

Kliniske forsøg viste, at overførsel af jern fra Ferinject til human mælk var ubetydelig (≤ 1 %). På basis af begrænsede data fra kvinder der ammer er det usandsynligt, at Ferinject repræsenterer en risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende Ferinjects virkning på human fertilitet. Fertiliteten var upåvirket efter Ferinject behandling i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det er usandsynligt, at Ferinject forringer evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabel 4 viser de bivirkninger, som er indberettet under kliniske studier, hvor >9.000 forsøgspersoner (herunder >100 børn og unge i alderen 1 til 17 år) fik Ferinject, samt bivirkninger, som er indberettet efter markedsføring (se fodnoter til tabellen for nærmere oplysninger).

Den mest almindelige bivirkning er kvalme (forekommer hos 3,2 % af forsøgspersonerne), efterfulgt af reaktioner på injektions-/infusionsstedet, hypofosfatæmi, hovedpine, rødmen,

svimmelhed og hypertension. Reaktionen på injektions-/infusionsstedet omfatter flere bivirkninger, hvis hyppighed hver for sig er enten ikke almindelig eller sjælden. De mest alvorlige bivirkninger er anafylaktiske reaktioner (sjældne); dødsfald er rapporteret. Se yderligere oplysninger i pkt. 4.4.

Tabel 4: Bivirkninger, som er observeret under kliniske forsøg og efter markedsføring

Systemorgan-klasse	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)	Hyppighed ikke kendt⁽¹⁾
Immunsystemet		Overfølsomhed	Anafylaktiske reaktioner	
Metabolisme og ernæring	Hypofosfatæmi			
Nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed	Dysgeusi, paræstesier		Bevidstløshed ⁽¹⁾
Psykiske forstyrrelser			Angst ⁽²⁾	
Hjerte		Takykardi		Kounis syndrom ⁽¹⁾
Vaskulære sygdomme	Rødmen, hypertension	Hypotension	Præsynkope ⁽²⁾ , synkope ⁽²⁾ , flebit ⁽²⁾	
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø	Bronkospasme ⁽²⁾	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Abdominal-smerter, opkastning, obstipation, diarré, dyspepsi	Flatulens	
Hud og subkutane væv		Udslæt ⁽³⁾ , kløe, urticaria, erytem	Angioødem ⁽²⁾ , misfarvning af huden andre steder end på indgivelsesstedet ⁽²⁾ , bleghed ⁽²⁾	Ansigtsodem ⁽¹⁾
Knogler, led, muskler og bindevæv		Arthralgier, myalgier, smerte i ekstremitet, rygsmerte, muskelspasmer		<u>Hypo-fosfatæmisk osteomalaci</u> ⁽¹⁾

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektions-/infusionsstedet ⁽⁴⁾	Feber, træthed, kulderystelser, brystmerter, perifere ødemer, utilpashed	Influenza-lignende sygdom (som kan opstå i løbet af få timer eller efter flere dage) ⁽²⁾	
Undersøgelser		Øget alaninamino-transferase, øget aspartataminotransferase, øget gamma-glutamyltransferase, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget lactatdehydrogenase i blodet		

1 Bivirkninger kun indberettet efter markedsføring, estimeret som sjældne.

2 Bivirkninger, som er indberettet efter markedsføring og også observeret klinisk.

3 Inkluderer følgende foretrukne termer: udslæt (individuel bivirkningsfrekvens fastslået som ikke almindelig) og erytematøst, generaliseret, maculøst, maculopapulært og pruritisk udslæt (alle individuelle bivirkninger hvis hyppigheden er fastslået som sjælden).

4 Inkluderer, men er ikke begrænset til, følgende foretrukne termer: smerter, hæmatom, misfarvning, ekstravasation, irritation, reaktion på injektions-/infusionsstedet (alle individuelle bivirkninger hvis hyppigheden er fastslået som ikke almindelig) og parestesi på injektions-/infusionsstedet (individuel bivirkningshyppighed er sjælden).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for børn og unge i alderen 1 til 17 år er sammenlignelig med voksne. 110 pædiatriske patienter fik Ferinject i 7 kliniske studier. Der blev ikke rapporteret nogle alvorlige bivirkninger. De ikke alvorlige bivirkninger, som blev rapporteret var hypofosfatæmi (n = 5), urticaria (n = 5), reaktioner på injektions-/infusionsstedet (n = 4), abdominalsmerter (n = 2), rødmen (n = 2), hovedpine (n = 2), feber (n = 2), forhøjet antal leverenzymmer (n = 2) og udslæt (n = 2). Forstoppelse, gastritis, hypertension, kløe og tørst blev kun rapporteret en enkelt gang.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Indgift af Ferinject i mængder, der overstiger den mængde, der er nødvendig for at korrigere jerndeficit på tidspunktet for indgift, kan medføre akkumulering af jern i

depoterne, der til sidst fører til hæmosiderose. Overvågning af jernparametre som serumferritin og transferrinmætning (TSAT) kan medvirke til at afsløre jernakkumulation. Hvis der er forekommet jernakkumulation, behandles der ifølge almindelig standardpraksis. Overvej f.eks. brug af et jernkelaterende middel.

4.10 Udlevering

B

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Trivalent jern, parenteralt præparat, ATC-kode: B03AC

Ferinject, injektions-/infusionsvæske, dispersion er en kolloid dispersion af jernkomplekset ferricarboxymaltose.

Komplekset er konstrueret til på en kontrolleret måde at levere jern, som kan udnyttes til jerntransporten og depotproteinerne i kroppen (henholdsvis transferrin og ferritin).

De røde blodlegemers udnyttelse af ^{59}Fe fra radioaktivt mærket Ferinject strakte sig 24 dage efter dosering fra 91 % til 99 % hos forsøgspersoner med jernmangel og 61 % til 84 % hos forsøgspersoner med renal anæmi.

Ferinject-behandling resulterer i en stigning i retikolyttallet, serumferritinniveauer og TSAT-niveauer til normalt niveau.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ferinjects virkning og sikkerhed er undersøgt på forskellige terapeutiske områder, hvor der er behov for intravenøst jern for at korrigere jernmangel. Hovedundersøgelserne er beskrevet mere detaljeret nedenfor.

Kardiologi

Kronisk hjertesvigt

Studiet CONFIRM-HF var et dobbeltblindet, randomiseret studie med 2 arme, der sammenlignede Ferinject (n = 150) kontra placebo (n = 151) hos forsøgspersoner med kronisk hjertesvigt og jernmangel i en behandlingsperiode på 52 uger. På dag 1 og uge 6 (korrektionsfase) fik forsøgspersonerne enten Ferinject i henhold til et forenklet doseringsskema, hvor baseline Hb og legemsvægt ved screening blev benyttet (se pkt. 4.2), placebo eller ingen dosis. Ved uge 12, 24 og 36 (vedligeholdelsesfase) fik forsøgspersonerne Ferinject (500 mg jern) eller placebo, hvis serumferritin var <100 ng/ml eller 100 til 300 ng/ml med TSAT <20 %. Fordelen ved behandling med Ferinject kontra placebo blev påvist med det primære effektmål, ændringen i 6 minutters gangtest (6MWT) fra baseline til uge 24 (33 ± 11 meter, $p = 0,002$). Virkningen blev opretholdt gennem hele studiet til uge 52 (36 ± 11 meter, $p < 0,001$).

Studiet EFFECT-HF var et ikke-blindet (med blindet effektmålsevaluering), randomiseret studie med 2 arme, der sammenlignede Ferinject (n = 86) med standardbehandling (n = 86)

hos forsøgspersoner med kronisk hjertesvigt og jernmangel i en behandlingsperiode på 24 uger. På dag 1 og uge 6 (korrektionsfase) fik forsøgspersonerne enten Ferinject i henhold til et forenklet doseringsskema, hvor baseline Hb og legemsvægt ved screening blev benyttet (se pkt. 4.2), eller standardbehandling. Ved uge 12 (vedligeholdelsesfase) modtog forsøgspersonerne Ferinject (500 mg jern) eller standardbehandling, hvis serumferritin var <100 ng/ml eller 100–300 ng/ml og TSAT <20 %. Fordelen ved behandling med Ferinject kontra standardbehandling blev påvist med det primære effektmål, ændringen i vægt-justeret maksimal VO₂ fra baseline til uge 24 (LS gennemsnit 1,04 ±0,44, p = 0,02).

Nefrologi

Hæmodialyseafhængig kronisk nyresygdom

Studiet VIT-IV-CL-015 var et åbent, randomiseret parallelgruppestudie, som sammenlignede Ferinject (n = 97) med jernsukrose (n = 86) hos forsøgspersoner med jernmangelanæmi, som var i hæmodialyse. Forsøgspersonerne fik Ferinject eller jernsukrose 2-3 gange pr. uge i enkeltdoser med 200 mg jern direkte i dialysen, indtil den individuelt beregnede kumulative jerdosis var nået (gennemsnitlig kumulativ dosis af jern som Ferinject: 1.700 mg). Det primære effektmål var procenten af forsøgspersoner, som opnåede en stigning i Hb på ≥1,0 g/dl 4 uger efter baseline. 4 uger efter baseline responderede 44,1 % på behandling med Ferinject (en Hb-stigning på ≥1,0 g/dl) sammenlignet med 35,3 % for jernsukrose (p = 0,2254).

Ikkedialyseafhængig kronisk nyresygdom

Studie 1VIT04004 var et åbent, randomiseret aktivkontrolleret studie, som evaluerede sikkerhed og virkning af Ferinject (n = 147) kontra oralt jern (n = 103). Forsøgspersonerne i Ferinject-gruppen fik 1.000 mg jern ved baseline og 500 mg jern på dag 14 og 28, hvis TSAT var <30 % og serumferritin var <500 ng/ml ved de respektive besøg. Forsøgspersonerne i armen med oralt jern fik 65 mg jern tre gange dagligt som jernsulfat fra baseline til dag 56. Forsøgspersonerne blev fulgt indtil dag 56. Det primære effektmål var procenten af forsøgspersoner, som opnåede en stigning i Hb på ≥1,0 g/dl på et tidspunkt mellem baseline og studiets afslutning eller interventionstidspunktet. Dette blev opnået af 60,54 % af de forsøgspersoner, som fik Ferinject, kontra 34,7 % af forsøgspersonerne i gruppen, der fik oralt jern (p<0,001). Den gennemsnitlige hæmoglobinændring til dag 56/studiets afslutning var 1,0 g/dl i Ferinject-gruppen og 0,7 g/dl i gruppen, der fik oralt jern (p = 0,034, 95 % CI: 0,0, 0,7).

Gastroenterologi

Inflammatorisk tarmsygdom

Studiet VIT-IV-CL-008 var et randomiseret, åbent studie, som sammenlignede virkningen af Ferinject kontra oralt jernsulfat med henblik på reduktion af jernmangelanæmi hos forsøgspersoner med inflammatorisk tarmsygdom (IBD). Forsøgspersonerne fik enten Ferinject (n = 111) i enkeltdoser på op til 1.000 mg jern en gang ugentligt, indtil den individuelt beregnede jerdosis (ifølge Ganzonis formel) blev nået (gennemsnitlig kumulativ jerdosis: 1.490 mg), eller 100 mg jern to gange dagligt som jernsulfat (n = 49) i 12 uger. Forsøgspersoner, som fik Ferinject, viste en gennemsnitlig stigning i Hb fra baseline til uge 12 på 3,83 g/dl, hvilket var noninferiort i forhold til 12 ugers behandling med jernsulfat to gange dagligt (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Studiet FER-IBD-07-COR var et randomiseret, åbent studie, som sammenlignede virkningen af Ferinject kontra jernsukrose hos forsøgspersoner med remitterende eller mild IBD. De forsøgspersoner, som fik Ferinject, fik doser ifølge et forenklet doseringsskema, hvor baseline-Hb og legemsvægt blev benyttet (se punkt 4.2), i enkeltdoser på op til 1.000 mg jern, mens de forsøgspersoner, som fik jernsukrose, fik jern-doser, som var beregnet individuelt med Ganzonis formel, i doser på 200 mg jern, indtil den kumulative jern-dosis blev nået. Forsøgspersonerne blev fulgt i 12 uger. 65,8 % af de forsøgspersoner, som fik Ferinject (n = 240; gennemsnitlig kumulativ jern-dosis: 1.414 mg) kontra 53,6 %, som fik jernsukrose (n = 235, gennemsnitlig kumulativ dosis 1.207 mg, p = 0,004), havde responderet ved uge 12 (defineret som Hb-stigning ≥ 2 g/dl). 83,8 % af de Ferinject-behandlede forsøgspersoner kontra 75,9 % af de jernsukrosebehandlede forsøgspersoner opnåede en Hb-stigning ≥ 2 g/dl eller havde Hb inden for de normale grænseværdier ved uge 12 (p = 0,019).

Kvinders helbred

Post partum

Studiet VIT-IV-CL-009 var et randomiseret, åbent noninferioritetsstudie, som sammenlignede virkningen af Ferinject (n = 227) kontra jernsulfat (n = 117) hos kvinder, som led af post partum-anæmi. Forsøgspersonerne fik enten Ferinject i enkeltdoser på op til 1.000 mg jern, indtil deres individuelt beregnede kumulative jern-dosis (ifølge Ganzonis formel) blev nået, eller 100 mg jern som oralt jernsulfat to gange dagligt i 12 uger. Forsøgspersonerne blev fulgt i 12 uger. Den gennemsnitlige ændring i Hb fra baseline til uge 12 var 3,37 g/dl i Ferinject-gruppen (n = 179, gennemsnitlig kumulativ jern-dosis: 1.347 mg) kontra 3,29 g/dl i jernsulfatgruppen (n = 89), hvilket viste noninferioritet mellem behandlingerne.

Graviditet

Intravenøs medicin indeholdende jern bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Behandling med Ferinject bør begrænses til det andet og tredje trimester, hvis fordelen vurderes at opveje den potentielle risiko for både moder og foster, se pkt. 4.6.

Der er begrænsede sikkerhedsdata fra gravide kvinder i studiet FER-ASAP-2009-01, som var et randomiseret, åbent studie, der sammenlignede Ferinject (n = 121) kontra oral jernsulfat (n = 115) hos gravide kvinder i andet og tredje trimester med jernmangelanæmi i en behandlingsperiode på 12 uger. Forsøgspersoner fik Ferinject i kumulative doser på 1.000 mg eller 1.500 mg jern (gennemsnitlig kumulativ dosis: 1029 mg jern) baseret på Hb og legemsvægt ved screening, eller 100 mg oralt jern to gange dagligt i 12 uger. Forekomsten af behandlingsrelaterede bivirkninger var stort set ens hos de kvinder, der blev behandlet med Ferinject, og de kvinder, der blev behandlet med oralt jern (11,4 % i gruppen, der fik Ferinject, 15,3 % i gruppen, der fik oralt jern). De hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger var kvalme, smerter i den øverste del af maven og hovedpine. Såvel Apgar-score som jernparametre for nyfødte var stort set ens mellem behandlingsgrupperne.

Pædiatrisk population

Unge i alderen 14 og ældre blev inkluderet i 4 studier, der blev udført hos voksne. Yderligere blev der udført pædiatriske studier hos børn og unge i alderen 1 til 17 år, der havde jernmangelanæmi. De mest almindelige sygdomsårsager for jernmangelanæmi var

mave-tarmsygdomme (f.eks. tarmbetændelse, *Helicobacter pylori* gastritis, cøliaki) og kraftig uterinblødning.

I et prospektivt farmakokinetisk/farmakodynamisk fase 2-studie (1VIT13036) blev 35 børn med en medianalder på 9,8 år (interval: 1,5-17,5 år) behandlet i to konsekutive dosiskohorter med en enkelt dosis Ferinject på 7,5 mg/kg legemsvægt (n = 16) eller Ferinject på 15 mg/kg legemsvægt (n = 19) med en maksimal dosis på 750 mg jern. Hb, ferritin og TSAT blev øget afhængig af dosis. På dag 35 efter injektion var den gennemsnitlige (SD) stigning i Hb 1,9 (1,38) g/dl med Ferinject 7,5 mg jern/kg og 2,8 (1,15) g/dl med Ferinject 15 mg jern/kg. Se også pkt. 4.8.

I et prospektivt, åben, parallelgruppe, fase 3-studie (1VIT17044) blev Ferinjects effektivitet og sikkerhed sammenlignet med oral jernbehandling. 40 børn med en medianalder på 14,5 år (interval: 1 til 17 år) blev behandlet med 2 doser Ferinject 15 mg jern/kg legemsvægt med et 7-dages interval (maksimal enkeltdosis på 750 mg), og 39 børn med en medianalder på 14,0 år (interval: 1 til 17 år) blev behandlet med oralt jernsulfat i 28 dage. Der blev observeret lignende stigninger i Hb efter både behandling med Ferinject og behandling med oralt jernsulfat. Stigningen i Hb fra baseline til dag 35 (LS gennemsnit [95 % CI] var 2,22 [1,69; 2,75] g/dl efter Ferinject og 1,92 [1,43; 2,41] g/dl efter oralt jernsulfat. I alt opnåede 87,5 % af patienterne i den intravenøse jerngruppe en stigning i Hb på >1 g/dl ved studiets afslutning. Stigningen i ferritin og TSAT, som blev brugt til at måle mætningen af jerndepoterne, var højere efter behandling med Ferinject sammenlignet med behandling med oralt jernsulfat, med en stigning i ferritin fra baseline til dag 35 (LS gennemsnit [95 % CI] på 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml efter Ferinject og 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml efter oralt jernsulfat. Den tilsvarende stigning i TSAT var henholdsvis 24,3 [19,19; 29,41] % og 8,7 [3,70; 13,63] %. Se også pkt. 4.8.

Overvågning af ferritin efter substitutionsterapi

Der er begrænsede data fra forsøget VIT-IV-CL-008, hvilket påviser, at ferritin-niveauer falder hurtigt 2-4 uger efter substitution og derefter langsommere. De gennemsnitlige ferritin-niveauer faldt ikke til niveauer, hvor behandling kunne overvejes i løbet af de 12 opfølgende uger efter forsøget. De tilgængelige data indikerer således ikke tydeligt det optimale tidspunkt til at teste for ferritin igen. Bedømmelse af ferritin-niveauer mindre end 4 uger efter substitutionsterapien synes dog at være for tidligt. Det anbefales således, at yderligere genbedømmelse skal udføres af klinikerne baseret på den enkelte patients sygdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling

Positron-emissionstomografi (PET) viste, at ⁵⁹Fe og ⁵²Fe fra Ferinject blev hurtigt elimineret fra blodet, overført til knoglemarven, og deponeret i leveren og milten.

Efter indgift af en enkelt dosis Ferinject på 100 til 1.000 mg jern til forsøgspersoner med jernmangel, opnåedes maksimale totale serumjernkoncentrationer på 37 µg/ml op til 333 µg/ml efter henholdsvis 15 minutter til 1,21 timer. Det centrale rums volumen svarer godt til plasmavolumen (ca. 3 liter).

Elimination

Det injicerede eller infunderede jern forsvandt hurtigt fra plasma. Den terminale halveringstid varierede fra 7 timer op til 12 timer, middeltilstedeværelsestiden (MRT) fra 11 timer op til 18 timer. Den renale elimination af jern var ubetydelig.

Pædiatrisk population

Ferinjects farmakokinetiske egenskaber ved en dosis på 15 mg jern/kg er sammenlignelig med dem for voksne patienter med jernmangel. Serumjern blev øget proportionelt med dosen efter en enkelt dosis på 7,5 mg jern/kg eller 15 mg jern/kg. Efter en enkelt dosis Ferinject på 15 mg jern/kg legemsvægt (maks. 750 mg) blev en gennemsnitslig maksimal total serumjernværdi på 310 µg/ml målt efter 1,12 timer. Den terminale halveringstid var 9,8 timer, og baseret på populationens farmakokinetiske analyse, var fordelingsvolumen estimeret til 0,42 til 3,14 l. Baseret på modelbaserede simuleringer havde pædiatriske patienter typisk lavere systemisk eksponering (lavere AUC_{0-72 timer}) sammenlignet med de voksne (median pr. aldersgruppe: 3.340 µg×t/ml (1 til 2 år), 4.110 µg×t/ml (3 til 12 år), 4.740 µg×t/ml (13 til 17 år), 8.864 µg×t/ml (voksne)).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker, baseret på konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet af gentagne doser og genotoksicitet. Non-kliniske forsøg tyder på, at jern, der er frigivet fra Ferinject, krydser den placentare barriere og udskilles i mælken i begrænsede, kontrollerede mængder. I reproduktionstoksikologiske studier, hvor der blev anvendt kaniner med fyldte jerndepoter, var Ferinject forbundet med mindre skeletabnormiteter hos fosteret. I et fertilitetsforsøg med rotter var der ingen påvirkning af fertiliteten hverken hos han- eller hundyr. Der er ikke udført langtidsforsøg på dyr med henblik på at vurdere Ferinjects carcinogene potentiale. Der er ikke blevet observeret tegn på allergisk eller immunotoksisk potentiale ved Ferinject. En kontrolleret *in-vivo* test viste ingen krydsreaktivitet af Ferinject med anti-dextran antistoffer. Der blev ikke observeret lokal irritation eller intolerans efter intravenøs indgift.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra dem, der er anført under pkt. 6.6.

Man har ikke viden om forlideligheden med andre beholdere end polypropylen, polyethylen og glas.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen:

Præparater til parenteral administration skal fra et mikrobiologisk synspunkt inives umiddelbart.

Hvis præparatet ikke anvendes straks er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og – forhold. Lægemidlet skal administreres under kontrollerede og validerede sterile forhold. Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 7 dage ved 30°C.

Opbevaringstid i polyethylen- og polypropylenbeholdere efter fortynding med steril 0,9 % m/V natriumkloridopløsning:

Præparater til parenteral administration skal fra et mikrobiologisk synspunkt indgives umiddelbart efter fortynding med 0,9 % m/V natriumkloridopløsning.

Hvis præparatet ikke anvendes straks er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og - forhold, normalt ikke længere end 24 timer ved 2 til 8 °C.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 72 timer ved 30 °C ved koncentrationer på 2 mg/ml og 5 mg/ml.

Holdbarhed i polypropylensprøjte (ufortyndet):

Produktet skal fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes med det samme.

Hvis produktet ikke anvendes straks er brugeren ansvarlig for opbevaringstider og – forhold, normalt ikke længere end 24 timer ved 2 til 8° C.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet er påvist i 72 timer ved 30° C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding eller anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ferinject leveres i et hætteglas (type I glas) med en prop (bromobutylgummi) og aluminiumshætte indeholdende:

- 2 ml dispersion. Pakningsstørrelser: 1, 2 eller 5 hætteglas
- 10 ml dispersion. Pakningsstørrelser: 1, 2 eller 5 hætteglas
- 20 ml dispersion. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inspicér hætteglas visuelt for bundfald og beskadigelse inden brug. Anvend kun dem, der indeholder homogen dispersion uden bundfald.

Opbevaringsforhold efter fortynding eller anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Hvert hætteglas med Ferinject er udelukkende beregnet til éngangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Ferinject må kun blandes med steril 0,9 % m/V natriumkloridopløsning. Der må ikke anvendes andre intravenøse fortyndingsopløsninger og terapeutiske stoffer, da der er mulighed for udfældning og/eller interaktion. Se pkt. 4.2 angående fortyndingsvejledning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrig

Repræsentant

Vifor Pharma Nordiska AB
Gustav III:s Boulevard 46
SE-169 73 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

39254

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. juli 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. januar 2024