

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml dispersion innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 50 mg järn.

En 2 ml injektionsflaska innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 100 mg järn.

En 10 ml injektionsflaska innehåller järnkarboxymaltos motsvarande 500 mg järn.

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

Hjälpämne(n) med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Diagnosen järnbrist måste vara baserad på laboratorieprov.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

Dosering av Ferinject följer en stegvis strategi:

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

Dessa steg specificeras nedan:

Steg 1: Fastställande av järnbehov

Det individuella behovet av järn som ska tillföras med Ferinject baseras på patientens kroppsvikt och hemoglobinnivå (Hb). Se Tabell 1 för fastställande av totalt järnbehov: 2 doser kan krävas för ersätta det totala järnbehovet, se steg 2 för de maximala individuella järndoserna.

Järnbrist måste bekräftas med laboratorieprover såsom anges i avsnitt 4.1.

Tabell 1: Fastställande av totalt järnbehov

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

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

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

Vuxna och ungdomar som är 14 år och äldre

En enskild administrering av Ferinject ska inte överstiga:

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

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

Barn och ungdomar från 1 år till 13 år

En enskild administrering av Ferinject ska inte överstiga:

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

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

Steg 3: Utvärdering av järnstatus efter behandling

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

Barn under 1 års ålder

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

Kroniskt njursjuka patienter som är beroende av hemodialys

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

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

Administreringssätt

Ferinject får endast administreras intravenöst:

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

Ferinject får inte administreras subkutant eller intramuskulärt.

Intravenös injektion

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

Tabell 2: Administreringstid för intravenös injektion av Ferinject

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

Intravenös infusion

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

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

Tabell 3: Utspädning av Ferinject för intravenös infusion

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

4.3 Kontraindikationer

Användning av Ferinject är kontraindicerad i fall av:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Ferinject eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter.
- Anemi som inte tillskrivs järnbrist t.ex. annan mikrocytisk anemi.
- Tecken på järnöverbelastning eller störningar i utnyttjandet av järn.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

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

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

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

Hypofosfatemisk osteomalaki

Symptomatisk hypofosfatemi som leder till osteomalaki och frakturer som kräver klinisk intervention, inklusive operation har rapporterats efter godkännande för försäljning. Patienterna ska ombes uppsöka läkarhjälp om de upplever tilltagande trötthet med myalgi eller skelettsmärta.

Serumfosfat ska övervakas hos patienter som ges flera administreringar av höga doser eller långvarig behandling, samt hos de patienter som har riskfaktorer för hypofosfatemi. Om hypofosfatemin kvarstår ska behandlingen med järn(III)karboximaltos omprövas.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

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

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

Infektion

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

Extravasering

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

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående (som förekommer hos 3,2 % av patienterna), följt av reaktion vid injektions-/infusionsstället, hypofosfatemi, huvudvärk, blodvallning, yrsel och hypertoni. Reaktionen på injektions-/infusionsstället inkluderar flera biverkningar som individuellt är antingen mindre vanliga eller sällsynta. De allvarligaste biverkningarna är anafylaktiska reaktioner (sällsynta). Dödsfall har rapporterats. Se avsnitt 4.4 för närmare uppgifter.

Tabell 4: Biverkningar observerade under kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsintroduktion

Organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, till < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, till < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, till < $1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens⁽¹⁾
Immunsystemet		Överkänslighet	Anafylaktiska reaktioner	
Metabolism och nutrition	Hypofosfatem i			
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	Dysgeusi, parestesier		Förlust av medvetandet ⁽¹⁾
Psykiska störningar			Ångest ⁽²⁾	
Hjärtat		Takykardi		Kounis syndrom ⁽¹⁾
Blodkärl	Blodvallning, hypertoni	Hypotoni	Presynkope ⁽²⁾ , synkope ⁽²⁾ , flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné	Bronkospasm ⁽²⁾	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta, kräkningar, obstipation, diarré, dyspepsi	Flatulens	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag ⁽³⁾ , klåda, urtikaria, erytem	Angioödem ⁽²⁾ , avlägsen missfärgning av hud ⁽²⁾ , blekhet ⁽²⁾	Ansiktsödem ⁽¹⁾

Organklass	Vanliga (≥ 1/100, till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens ⁽¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, smärta i lemmar, ryggsmärta, muskelspasmer		Hypofosfatemisk osteomalaki ⁽¹⁾
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektions-/infusionsstället ⁽⁴⁾	Pyrexia, trötthet, frossa, bröstsmärta, perifert ödem, sjukdomskänsla	Influensaliknande sjukdom (som kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter injektion) ⁽²⁾	
Undersökningar		Förhöjd koncentration av ALAT, förhöjd koncentration av ASAT, förhöjd koncentration av gammaglutamyltransferas, förhöjd koncentration av alkaliskt fosfat i blodet, förhöjd koncentration av laktatdehydrogenas i blodet		

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

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

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

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

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för barn och ungdomar i åldern 1 till 17 år är jämförbar med den för vuxna.

110 pediatrika patienter fick Ferinject i 7 kliniska studier. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. De rapporterade icke-allvarliga biverkningarna var hypofosfatemi (n = 5), urtikaria (n = 5), reaktioner på injektions-/infusionsstället (n = 4), buksmärta (n = 2), blodvällning (n = 2), huvudvärk (n = 2), pyrexia (n = 2), förhöjda leverenzymerna (n = 2) och hudutslag (n = 2). Obstipation, gastrit, hypertension, klåda och törst rapporterades endast en gång.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Administrering av mer Ferinject än den mängd som behövs för att behandla järnunderskott vid tidpunkten för administreringen kan leda till ansamling av järn i järndepåer och så småningom till hemosideros. Övervakning av järnparametrar såsom serumferritin och transferrinmättnad (TSAT) kan

bidra till upptäckt av järnackumulering. Om ackumulering av järn föreligger, behandla i enlighet med medicinsk praxis, överväg t.ex. användning av ett järnkelaterande ämne.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Kardiologi

Kroniskt hjärtsvikt

Studie CONFIRM-HF var en dubbelblind, randomiserad, studie med 2 grupper för jämförelse av Ferinject (n = 150) mot placebo (n = 151) hos försökspersoner med kronisk hjärtsvikt och järnbrist under en behandlingsperiod på 52 veckor. Dag 1 och vecka 6 (korrigeringsfasen) fick försökspersonerna antingen Ferinject i enlighet med en förenklad dostabell baserat på baslinje-Hb och kroppsvikt vid screening (se avsnitt 4.2), placebo eller ingen dos. Vecka 12, 24 och 36 (underhållsfasen) fick försökspersonerna Ferinject (500 mg järn) eller placebo om serumferritin var < 100 ng/ml eller 100 till 300 ng/ml med TSAT < 20 %. Fördelen med behandling med Ferinject mot placebo demonstrerades med det primära effektivitetsmättet, ändringen i testet med 6-minuters promenad (6 MWT) från baslinjen till vecka 24 (33 ± 11 meter, $p = 0,002$). Den effekten bibehölls under hela studien till vecka 52 (36 ± 11 meter, $p < 0,001$).

Studien EFFECT-HF var en open-label (med blindad effektmåttutvärdering), randomiserad, studie med 2 grupper för jämförelse av Ferinject (n = 86) mot gängse vård (n = 86) hos patienter med kroniskt hjärtfel och järnbrist under en behandlingsperiod på 24 veckor. Dag 1 och vecka 6 (korrigeringsfasen) fick patienterna endera Ferinject i enlighet med en förenklad dostabell baserat på baslinje-Hb och kroppsvikt vid screeningen (se avsnitt 4.2) eller gängse vård. Vid vecka 12 (underhållsfas) fick patienterna Ferinject (500 mg järn) eller gängse vård om serumferritin var < 100 ng/ml eller 100 till 300 ng/ml och TSAT < 20 %. Fördelen med behandling med Ferinject mot gängse vård demonstrerades med det primära effektivitetsmättet, ändringen i viktjusterat test av topp- VO_2 från baslinjen till vecka 24 (LS genomsnittligt $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrologi

Hemodialysberoende kronisk njursjukdom

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

Icke-dialysberoende kronisk njursjukdom

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

Gastroenterologi

Inflammatorisk tarmsjukdom

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

Studie FER-IBD-07-COR var en randomiserad, open-label studie som jämförde effekten av Ferinject vs. järnsackaros hos försökspersoner med remitterande eller mild inflammatorisk tarmsjukdom. De försökspersoner som fick Ferinject doserades enligt ett förenklat doseringsschema som använde baseline Hb och kroppsvikt (se avsnitt 4.2) i singeldoser på upp till 1 000 mg järn, medan de försökspersoner som fick järnsackaros doserades enligt individuellt kalkylerade järndoser med användning av Ganzoni-formulan med doser om 200 mg järn till den kumulativa järndosen var uppnådd. Försökspersonerna följdes upp i 12 veckor. 65,8 % av försökspersonerna som fick Ferinject (n = 240; kumulativ medeldos 1 414 mg) vs. 53,6 % som fick järnsackaros (n = 235; kumulativ medeldos 1 207 mg; p = 0,004) hade svarat vecka 12 (definierat som Hb-ökning ≥ 2 g/dl). 83,8 % av Ferinject-behandlade försökspersoner vs. 75,9 % av järnsackaros-behandlade försökspersoner uppnådde en Hb-ökning om ≥ 2 g/dl eller hade Hb inom normala gränser vecka 12 (p = 0,019).

Kvinnors hälsa

Post-partum

Studie VIT-IV-CL-009 var en randomiserad open-label non-inferiority studie som jämförde effekten av Ferinject (n = 227) vs. ferrosulfat (n = 117) hos kvinnor som led av post-partum-anemi. Försökspersonerna fick antingen Ferinject i singeldoser om upp till 1 000 mg järn tills deras

individuellt kalkylerade kumulativa järndos (per Ganzoni-formula) uppnåddes, eller 100 mg järn som oralt ferrosulfat BID i 12 veckor. Försökspersonerna följdes upp i 12 veckor. Medelförändringen av Hb från baseline till vecka 12 var 3,37 g/dl i Ferinject-gruppen (n = 179; kumulativ medeldos: 1 347 mg) vs. 3,29 g/dl i ferrosulfatgruppen (n = 89), vilket visar non-inferiority mellan behandlingarna.

Graviditet

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

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

Pediatrik population

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

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

I en prospektiv, open-label, parallelgrupp fas 3 studie (1VIT17044), jämfördes effektivitet och säkerhet av Ferinject med oral järnbehandling. 40 barn med en medianålder på 14,5 år (interval: 1 till 17 år) behandlades med 2 doser Ferinject 15 mg järn/kg kroppsvikt med 7 dagars intervall (maximal engångsdos 750 mg) och 39 barn med en medianålder på 14,0 år (intervall: 1 till 17 år) med oralt järnsulfat under 28 dagar. En liknande ökning av Hb observerades efter båda behandlingarna med Ferinject och behandling med oralt järnsulfat. Ökningen av Hb från baslinjen till dag 35 (LS-medelvärde [95 % KI]) var 2,22 [1,69, 2,75] g/dl efter Ferinject och 1,92 [1,43, 2,41] g/dl efter oralt järnsulfat. Totalt uppnådde 87,5 % av patienterna i den intravenösa järngruppen en ökning av Hb > 1 g/dl vid EOS. Ökningen i ferritin och TSAT, som användes som ett mått på påfyllningen av järnförrådet, var högre efter Ferinject-behandling jämfört med oral järnsulfatbehandling, med en ökning i ferritin från baslinjen till dag 35 (LS-medelvärde [95 % KI]) på 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml efter Ferinject och 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml efter oralt järnsulfat. Motsvarande ökning av TSAT var 24,3 [19,19, 29,41] % respektive 8,7 [3,70, 13,63] %. Se även 4.8.

Övervakning av ferritin efter ersättningsbehandling

Det finns begränsade data från studien VIT-IV-CL-008 som visar att nivåerna av ferritin minskar snabbt i 2–4 veckor efter ersättningsbehandlingen och därefter mer långsamt. De genomsnittliga nivåerna av ferritin minskade inte till sådana nivåer att ny behandling behövde övervägas under de 12 veckornas uppföljning av studien. Det innebär att tillgängliga data inte tydligt indikerar någon

optimal tidpunkt för omtestning av ferritin, även om bedömning av ferritinnivåer tidigare än 4 veckor efter ersättningsbehandlingen verkar vara för tidigt. Därför rekommenderas att vidare utvärdering av ferritin bör göras av läkaren baserat på den enskilda patientens tillstånd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

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

Eliminering

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

Pediatrik population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Kompatibilitet med behållare i andra material än polyeten och glas har inte dokumenterats.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning:

3 år.

Hållbarhet i öppnad förpackning:

Ur mikrobiologisk synpunkt skall preparat för parenteral administrering användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning:

Ur mikrobiologisk synpunkt skall preparat för parenteral administrering användas omedelbart efter spädning med steril 0,9 % natriumkloridlösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Injektionsflaskor med Ferinject är avsedda endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23738

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-06-05/2012-06-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08/2023