

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ferinject 50 mg járn/ml stungulyf/innrennsliislyf, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af ördreiflu inniheldur járn-karboxýmaltósa sem samsvarar 50 mg af járn.

Sérhver 2 ml hettuglas inniheldur járn-karboxýmaltósa sem samsvarar 100 mg af járn.

Sérhver 10 ml hettuglas inniheldur járn-karboxýmaltósa sem samsvarar 500 mg af járn.

Sérhver 20 ml hettuglas inniheldur járn-karboxýmaltósa sem samsvarar 1.000 mg af járn.

Hjálparefni með þekkta verkun

Einn ml af ördreiflu inniheldur allt að 5,5 mg (0,24 mmól) af natríum, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennsliislyf, ördreifa. Dökk brún, ógegnæ, vatnskennd lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ferinject er ætlað til meðhöndlunar á járnskorti þegar (sjá kafla 5.1):

- lyfjablöndur sem innihalda járn og ætlaðar eru til inntöku eru gagnslausar.
- lyfjablöndur sem innihalda járn og ætlaðar eru til inntöku eru ónothæfar.
- klínísk þörf er fyrir hraða gjöf járn.

Greiningu á járnskorti verður að byggja á niðurstöðum prófana á rannsóknarstofu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fylgist vel með sjúklingum vegna teikna og einkenna um ofnæmisviðbrögð meðan á gjöf stendur og eftir hverja gjöf Ferinject.

Ferinject skal aðeins gefa ef til staðar er starfsfólk, sem þjálfað er til að meta og meðhöndla bráðaofnæmisviðbrögð, í umhverfi þar sem allur nauðsynlegur endurlífgunarþúnaður er til staðar. Fylgjast skal með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana í a.m.k. 30 mínútur eftir hverja gjöf Ferinject (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Ákvörðun á skammtastærð Ferinject er framkvæmd í skrefum:

- [1] ákvörðun á einstaklingsbundinni járnþörf,
- [2] útreikningur og gjöf á járnskammti (skömmtum) og
- [3] mat eftir járnþáttaræði.

Þessum skrefum er lýst hér að neðan:

Skref 1: Ákvörðun á járnpörf

Einstaklingsbundin þörf fyrir járnuppbót með Ferinject er ákvörðuð samkvæmt líkamsþyngd sjúklings og blóðrauðagildi (Hb). Út frá töflu 1 má ákvarða heildarjárnþörf. Það kann að þurfa 2 skammta til að uppfylla heildarjárnþörf, sjá skref 2 þar sem fram koma einstaklingsbundnir hámarksjárnskammtar.

Járnskort verður að staðfesta með prófunum á rannsóknarstofu eins og fram kemur í kafla 4.1.

Tafla 1: Ákvörðun á heildarjárnþörf

Hb		Líkamsþyngd sjúklings		
g/dl	mmól/l	undir 35 kg	35 kg til <70 kg	70 kg og þyngri
<10	<6,2	30 mg/kg líkamsþyngdar	1.500 mg	2.000 mg
10 til <14	6,2 til <8,7	15 mg/kg líkamsþyngdar	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg líkamsþyngdar	500 mg	500 mg

Skref 2: Útreikningur og gjöf á einstaklingsbundnum hámarksskammti (skömmtum) af járn

Út frá heildarjárnþörfinni sem ákvörðuð var á viðeigandi skammtagjöf (gjafir) af Ferinject að taka mið af eftirfarandi:

Fullorðnir og unglingar 14 ára og eldri

Stakur skammtur af Ferinject á ekki að fara yfir:

- 15 mg af járn/kg líkamsþunga (fyrir gjöf með inndælingu í bláæð) eða 20 mg af járn/kg líkamsþunga (fyrir gjöf með innrennsli í bláæð)
- 1.000 mg af járn (20 ml Ferinject)

Ráðlagður hámarksheildarskammtur af Ferinject er 1.000 mg af járn (20 ml af Ferinject) á viku. Ef heildarjárnþörf er meiri skal gefa aukaskammt a.m.k. 7 dögum eftir fyrsta skammt.

Börn og unglingar á aldrinum 1 til 13 ára

Stakur skammtur af Ferinject á ekki að fara yfir:

- 15 mg járn/kg líkamsþyngdar
- 750 mg járn (15 ml Ferinject)

Ráðlagður hámarksheildarskammtur af Ferinject er 750 mg af járn (15 ml af Ferinject) á viku. Ef heildarjárnþörf er meiri skal gefa aukaskammt a.m.k. 7 dögum eftir fyrsta skammt.

Skref 3: Mat eftir járnuppbótarmeðferð

Læknirinn á að framkvæma endurmat byggt á ástandi hvers sjúklings.

Ekki á að endurmeta blóðrauðagildi (Hb) fyrr en 4 vikum eftir síðustu gjöf Ferinject til að gefa nægan tíma fyrir rauðkornamyndun og járnnytingu. Í þeim tilvikum þegar sjúklingurinn þarf frekari járnuppbótarmeðferð, skal endurreikna járnþörfina (sjá skref 1).

Börn undir 1 árs aldri

Verkun og öryggi Ferinject hefur ekki verið rannsakað hjá börnum undir 1 árs aldri. Því er ekki mælt með notkun Ferinject hjá börnum í þeim aldurshópi.

Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háðir eru blóðskilun

Hjá fullorðnum og unglingum 14 ára og eldri á ekki að fara yfir staka hámarksdagskammtinn 200 mg af járni hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háðir eru blóðskilun (sjá einnig kafla 4.4).

Hjá börnum á aldrinum 1 til 13 ára með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háð eru blóðskilun hefur verkun og öryggi Ferinject ekki verið rannsakað og er því ekki mælt með notkun þess hjá börnum á aldrinum 1 til 13 ára með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háð eru blóðskilun.

Lyfjagjöf

Ferinject má aðeins gefa í bláæð:

- með inndælingu, eða
- með innrennsli, eða
- meðan á blóðskilun stendur, óþynnt og gefið beint inn í bláæðarhlið blóðskilunartækisins.

Ferinject má ekki gefa undir húð eða í vöðva.

Inndæling í bláæð

Ferinject má gefa með inndælingu í bláæð sem óþynnta ördreifingu. Hjá fullorðnum og unglingum 14 ára og eldri er stakur hámarksskammtur 15 mg af járni/kg líkamsþyngdar en á ekki að fara yfir 1.000 mg af járni. Hjá börnum á aldrinum 1 til 13 ára er stakur hámarksskammtur 15 mg af járni/kg líkamsþyngdar en á ekki að fara yfir 750 mg af járni. Innrennslishraðinn er sýndur í töflu 2:

Tafla 2: Innrennslisraði fyrir inndælingu á Ferinject í bláæð

Nauðsynlegt magn af Ferinject			Samsvarandi járnskammtur			Innrennslisraði / Lágmarks innrennslistími
2	til	4 ml	100	til	200 mg	Enginn ávísaður lágmarkstími
>4	til	10 ml	>200	til	500 mg	100 mg járn/mín.
>10	til	20 ml	>500	til	1.000 mg	15 mínútur

Innrennsli í bláæð

Ferinject má gefa með innrennsli í bláæð en þá verður að þynna það. Hjá fullorðnum og unglingum 14 ára og eldri er stakur hámarksskammtur 20 mg af járni/kg líkamsþyngdar en á ekki að fara yfir 1.000 mg af járni. Hjá börnum á aldrinum 1 til 13 ára er stakur hámarksskammtur 15 mg af járni/kg líkamsþyngdar en á ekki að fara yfir 750 mg af járni.

Einungis má þynna Ferinject fyrir innrennsli í sæfðri 9 mg/ml natríumklóríðlausn eins og sýnt er í töflu 3. Athugið: Til að tryggja stöðugleika má ekki þynna Ferinject þannig að styrkleiki járns fari undir 2 mg af járni/ml (án rúmmáls járnkarboxýmaltósa ördreifunnar). Sjá nánar leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Tafla 3: Þynningaráætlun fyrir Ferinject með innrennsli í æð

Nauðsynlegt magn af Ferinject		Samsvarandi járnskammtur		Hámarksmagn sæfðrar 9% mg/ml natríumklóríðlausnar	Lágmarkstími til inngjafar
2	til	4 ml	100 til 200 mg	50 ml	Enginn ávísaður lágmarkstími
>4	til	10 ml	>200 til 500 mg	100 ml	6 mínútur
>10	til	20 ml	>500 til 1.000 mg	250 ml	15 mínútur

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Ferinject þegar um er að ræða:

- ofnæmi fyrir virka efninu í Ferinject eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- þekkt alvarlegt ofnæmi fyrir öðrum járnlyfjum til inndælingar.
- blóðleysi sem ekki má rekja til járnskorts, t.d. dvergekornablóðleysi.
- vísbendingar um ofgnótt járns eða þegar um er að ræða röskun á nýtingu járns í líkamanum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Lyfjablöndur sem innihalda járn og gefnar eru sjúklingum utan meltingarveggar geta valdið ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. alvarlegum og hugsanlega banvænum bráðaofnæmisviðbrögðum. Einnig hefur verið tilkynnt um ofnæmisviðbrögð eftir skammta af járnkomplexum til inndælingar sem ekki höfðu vakið viðbrögð áður. Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð sem þróuðust yfir í Kounis-heilkenni; (bráðan ofnæmis slagæðakrampa í kransæðum) sem leitt getur til hjartadrepis, sjá kafla 4.8).

Hættan er meiri hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi, þ.m.t. lyfjaofnæmi og hjá sjúklingum með sögu um alvarlegan astma, exem eða annað atópískt ofnæmi.

Einnig er aukin hættu á ofnæmisviðbrögðum vegna járnkomplexa til inndælingar, hjá sjúklingum með ónæmis- eða bólgusjúkdóma (t.d. rauða úlfa, iktsýki).

Ferinject skal aðeins gefa ef til staðar er starfsfólk, sem þjálfað er til að meta og meðhöndla bráðaofnæmisviðbrögð, í umhverfi þar sem allur nauðsynlegur endurlífgunarbúnaður er til staðar. Fylgjast skal með hverjum sjúklingi með tilliti til aukaverkana í a.m.k. 30 mínútur eftir hverja gjöf Ferinject. Ef ofnæmisviðbrögð eða einkenni um óþol koma fram við lyfjagjöf skal hætta meðferðinni tafarlaust. Endurlífgunarbúnaður og búnaður til meðhöndlunar á bráðum bráðaofnæmisviðbrögðum skal vera til staðar, þ.m.t. 1:1000 adrenalínlausn til inndælingar. Enn fremur skal gefa viðbótarmeðferð með andhistamínum og/eða barksterum eftir því sem við á.

Beinkröm með blóðfosfatlækkun

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðfosfatlækkun með einkennum sem veldur beinkröm og beinbrotum sem þarfnast klínískis inngrips, meðal annars skurðaðgerðar. Leiðbeina þarf sjúklingum um að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir versnandi þreytu með vöðva- eða beinverk. Hafa skal eftirlit með fosfati í sermi hjá sjúklingum sem fá marga stóra skammta eða eru í langtímameðferð og hjá þeim sem eru með undirliggjandi áhættuþætti fyrir blóðfosfatlækkun. Ef blóðfosfatlækkun er viðvarandi skal endurmeta meðferð með járn-karboxýmaltósa.

Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum sem eru með truflun á lifrarstarfsemi skal einungis gefa járn utan meltingarveggar eftir vandlegt mat á áhættu og þeim ávinningi sem fylgir notkun lyfsins. Inngjöf járns utan meltingarveggar skal forðast þegar um er að ræða sjúklinga með röskun á lifrarstarfsemi og ofgnótt járns getur haft neikvæð áhrif, einkum í tilvikum PCT. Mælt er með nákvæmri vöktun á járnstöðu til að koma í veg fyrir ofgnótt járns í líkamanum.

Enga upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm sem háðir eru blóðskilun og fá staka skammta sem eru stærri en 200 mg.

Sýking

Járn utan meltingarveggar verður að nota af gætni þegar um er að ræða bráðasýkingar eða langvinnar sýkingar, astma, exem, eða atópískt ofnæmi. Mælt er með því að hætta meðferð með Ferinject hjá sjúklingum sem eru með stöðuga blóðsýkingu (bacteraemia). Þess vegna verður að meta áhættu og

hugsanlegan ávinning af notkun lyfsins hjá sjúklingum með langvinnar sýkingar og taka með í reikninginn hættuna á bælingu rauðkornamyndunar.

Utanæðablæðing

Gæta skal varúðar til að komast hjá leka á Ferinject úr æðum við inngjöf. Leki á Ferinject úr æðum við stungustað getur leitt til ertingar í húð og hugsanlega langvarandi brúnna bletta á stungustað. Ef leki á Ferinject á sér stað út úr æðum á stungustað verður að hætta inngjöf Ferinject þegar í stað.

Hjálparefni

Ferinject inniheldur allt að 5,5 mg natríum (0,24 mmól) í hverjum ml óþynntrar ördreiflu sem jafngildir 0,3% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Frásog eftir inntöku járnsmáttar þegar það er gefið samhliða lyfjablöndum til inndælingar sem innihalda járn. Þess vegna skal, eftir atvikum, ekki hefja járnuppbótarmeðferð til inntöku í minnst 5 daga eftir síðustu gjöf Ferinject.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ferinject á meðgöngu (sjá kafla 5.1). Meta verður vandlega áhættu og hugsanlegan ávinning áður en tekin er ákvörðun um notkun lyfsins á meðgöngu og Ferinject á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Járnskort á fyrsta þriðjungi meðgöngu má í mörgum tilvikum meðhöndla með járn til inntöku. Meðferð með Ferinject á að einskorðast við annan og síðasta þriðjung meðgöngu ef ávinningurinn er talinn veða þyngra en hugsanleg áhætta fyrir bæði móður og fóstur.

Hægtaktur hjá fóstri getur komið fram í kjölfar inndælingar járnlyfja. Hann er yfirleitt skammvinnur og afleiðing ofnæmisviðbragða hjá móðurinni. Fylgjast skal vandlega með ófæddu barni meðan járnlyf eru gefin þunguðum konum í bláæð.

Rannsóknir á dýrum benda til þess að járn sem losnar frá Ferinject geti borist gegnum fylgjuna til barnsins og að notkun lyfsins á meðgöngu geti haft áhrif á þroska beinagrindarinnar á fósturskeiði (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Klínískar rannsóknir sýndu að Ferinject barst nánast ekki í brjóstamjólk ($\leq 1\%$). Samkvæmt þeim takmörkuðu gögnum sm liggja fyrir frá mæðrum með börn á brjósti er ólíklegt að Ferinject skapi hættu fyrir barn á brjósti.

Frjósemi

Ekki liggja fyrir upplýsingar um áhrif Ferinject á frjósemi hjá mönnum. Ferinject hafði ekki áhrif á frjósemi í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ólíklegt er að Ferinject hafi neikvæð áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Tafla 4 hefur að geyma aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á >9.000 þátttakendum (þ.m.t. >100 börnum og unglingum á aldrinum 1 til 17 ára) sem fengu Ferinject, auk aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins (sjá upplýsingar í neðanmálgreinum).

Algengasta aukaverkunin er ógleði (kom fram hjá 3,2% þátttakenda) og þar á eftir eru viðbrögð á stungustað/innrennslisstað, blóðfosfatlækkun, höfuðverkur, andlitsroði, sundl og háþrýstingur. Viðbrögð á stungustað/innrennslisstað samanstanda af nokkrum aukaverkunum sem hverja fyrir sig má flokka ýmist sem sjaldgæfa eða mjög sjaldgæfa. Alvarlegasta aukaverkunin var bráðaofnæmisviðbrögð (mjög sjaldgæft); greint hefur verið frá dauðsföllum. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.4.

Tafla 4: Aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt ⁽¹⁾
Ónæmiskerfi		Ofnæmi	Bráðaofnæmisviðbrögð	
Efnaskipti og næring	Blóðfosfatlækkun			
Taugakerfi	Höfuðverkur, svimi	Bragðtruflanir, náladofi		Meðvitundarleysi ⁽¹⁾
Geðræn vandamál			Kvíði ⁽²⁾	
Hjartatrufanir		Hraðtaktur		Kounisheilkenni ⁽¹⁾
Æðar	Andlitsroði, háþrýstingur	Lágþrýstingur	Væg vönkun (presyncope) ⁽²⁾ , yfirlið ⁽²⁾ , bláæðabólga	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði	Berkjukrampi ⁽²⁾	
Meltingarfæri	Ógleði	Kviðverkir, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, meltingartruflanir,	Vindgangur	
Húð og undirhúð		Útbrot ⁽³⁾ , kláði, ofsakláði, roðapöt	Ofnæmisbjúgur (angioedema) ⁽²⁾ , litabreytingar á húð annars staðar en á íkomustað ⁽²⁾ , fólvi	Bjúgur í andliti ⁽¹⁾

Flokkun eftir líffærum	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Tíðni ekki þekkt ⁽¹⁾
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkur, vöðvaverkur, verkur í útlím, bakverkur, vöðvakrampar		Beinkröm með blóðfosfatlækkun ⁽¹⁾
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað/innrennslisstað ⁽⁴⁾	Sótthiti, þreyta, kuldaþrollur, brjóstverkur, bjúgur í útlímum, lasleiki	Inflúensulík einkenni (þar sem fyrstu einkenni koma fram eftir nokkra klukkutíma til nokkurra daga) ⁽²⁾	
Rannsóknar-niðurstöður		Aukinn alanín-amínótransferasi, aukinn aspartat-amínótransferasi, aukinn gamma-glútamýl-transferasi, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði, aukinn laktat-dehýdrógenasi í blóði		

1 Aukaverkanir sem aðeins hefur verið tilkynnt um eftir markaðssetningu lyfsins; metnar sem mjög sjaldgæfar.

2 Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins og einnig við klínískar aðstæður.

3 Á við um eftirfarandi staðalheiti: útbrot (ein og sér flokkuð sem sjaldgæf aukaverkun) og roðaútbrot, almenn útbrot, dröfnuútbrot, dröfnuörðuútbrot og útbrot með kláða (hver um sig flokkuð sem mjög sjaldgæf aukaverkun).

4 Á við um, en takmarkast þó ekki við, eftirfarandi staðalheiti varðandi viðbrögð á stungustað/innrennslisstað: verkur, margúll, litabreyting, útferð úr æð, erting, viðbrögð (hver um sig flokkuð sem sjaldgæf aukaverkun) og náladofi (ein og sér flokkuð sem mjög sjaldgæf aukaverkun).

Börn

Öryggi fyrir börn og unglinga á aldrinum 1 til 17 ára er sambærilegt við það sem gerist hjá fullorðnum. 110 börn fengu Ferinject í 7 klínískum rannsóknum. Ekki var tilkynnt um neinar alvarlegar aukaverkanir. Vægar aukaverkanir sem tilkynnt var um voru blóðfosfatlækkun (n = 5), ofsakláði (n = 5), viðbrögð á stungu-/innrennslisstað (n = 4), kviðverkur (n = 2), andlitsroði (n = 2), höfuðverkur (n = 2), sótthiti (n = 2), hækkuð lifrarendím (n = 2) og útbrot (n = 2). Aðeins var tilkynnt einu sinni um hægðatregðu, magabólgu, háþrýsting, kláða og þorsta.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Gjöf Ferinject í því magni sem er hærra en þarf til þess að leiðrétta járnskort á þeim tíma þegar lyfið er gefið getur leitt til uppsöfnunar járns á birgðastöðvum líkamans, sem getur aftur leitt til vefjajárnsútfellinga. Vöktun járnbreypa eins og ferrítins í sermi og transferríns (e. TSAT) getur hjálpað til við að meta uppsöfnun járns í líkamanum. Ef uppsöfnun járns hefur átt sér stað skal veita meðferð í samræmi við staðlaðar lækniáðferðir, t.d. með því að nota járnklóbindiefni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þrígilt járn, lyfjablanda sem gefist utan meltingarvegar, ATC-flokkur: B03AC.

Ferinject stungulyf/innrennslislyf, ördreifna, er kvoðulausn járnflókans járn-karboxýmaltósa.

Fjöllíðan er hönnuð til þess að veita með stýrðum hætti nýtanlegt járn til próteina sem flytja og geyma prótein í líkamanum (transferrín og ferrítín, hvort um sig).

Nýting rauðra blóðkorna á ⁵⁹Fe úr geislamerktu Ferinject lá á bilinu 91% til 99% hjá einstaklingum með járnskort og 61% til 84% hjá einstaklingum með nýrnablóðleysi, 24 dögum eftir gjöf.

Meðhöndlun með Ferinject leiðir til fjölgunar netfrumna, hækkunar á ferrítínigildum í sermi og transferrínmettun upp að eðlilegum mörkum.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Ferinject hafa verið rannsökuð fyrir ýmis lækningasvið þar sem þörf er á járnkjöf í æð til að leiðrétta járnskort. Helstu rannsóknum er lýst nánar hér að neðan.

Hjartasjúkdómafræði

Langvinn hjartabilun

Rannsóknin CONFIRM-HF var tvíblind, slembiröðuð tveggja arma rannsókn þar sem Ferinject (n = 150) var borið saman við lyfleysu (n = 151) hjá þátttakendum með langvinna hjartabilun og járnskort (ID), í alls 52 vikur. Á degi 1 og í viku 6 (leiðréttingarfasi) fengu þátttakendur annaðhvort Ferinject í samræmi við einfaldaða skammtatöflu þar sem miðað var við upphafsgildi blóðrauða og líkamsþyngd við skimun (sjá kafla 4.2), lyfleysu eða hvorugt. Í vikum 12, 24 og 36 (viðhaldsfasi) fengu þátttakendur Ferinject (500 mg járn) eða lyfleysu ef ferrítín í sermi var <100 ng/ml eða 100 til 300 ng/ml og transferrínmettun (TSAT) <20%. Sýnt var fram á meðferðarávinning Ferinject samanborið við lyfleysu með aðalendapunkti verkun ar, þ.e. breytingu á 6 mínútna gönguprófi (6MWT) frá upphafsgildum fram að viku 24 (33 ± 11 metrar, p = 0,002). Þessum árangri var viðhaldið í gegnum alla rannsóknina, fram að viku 52 (36 ± 11 metrar, p<0,001).

Rannsókn EFFECT-HF var opin (með blinduðu mati á endapunkti), slembuð, tveggja arma rannsókn þar sem Ferinject (n = 86) var borið saman við hefðbundna meðferð (n = 86) hjá einstaklingum með langvinna hjartabilun og járnskort (ID) í alls 24 vikna meðferðartíma. Á degi 1 og í viku 6 (leiðréttingarfasi) fengu þátttakendur annaðhvort Ferinject í samræmi við einfaldaða skammtatöflu þar sem miðað var við upphafsgildi blóðrauða og líkamsþyngd við skimun (sjá kafla 4.2) eða hefðbundna meðferð. Í viku 12 (viðhaldsfasi) fengu þátttakendur Ferinject (500 mg járn) eða hefðbundna meðferð ef ferrítín í sermi var <100 ng/ml eða 100 til 300 ng/ml og transferrínmettun <20%. Sýnt var fram á meðferðarávinning Ferinject samanborið við hefðbundna meðferð með aðalendapunkti verkunar, breytingu á þyngdarleiðréttu hámarki VO₂ frá upphafsgildum fram að viku 24 (minnsta kvaðrat 1,04 ± 0,44, p=0,02).

Nýrnasjúkdómafræði

Nýrnasjúkdómur sem krefst blóðskilunar

Rannsókn VIT-IV-CL-015 var opin, slembuð rannsókn með samhliða hópum þar sem Ferinject (n = 97) var borið saman við járnsúkrósa (n = 86) hjá einstaklingum með blóðleysi vegna járnskorts sem undirgengust blóðskilun. Þátttakendur fengu stakan 200 mg skammt af Ferinject eða járnsúkrósa tvisvar til þrisvar í viku, með inngjöf beint í gegnum blóðskilunartækið, þar til reiknuðum uppsöfnuðum járnskammti fyrir hvern og einn var náð (meðaltal heildarskammts af járn með Ferinject: 1.700 mg). Aðalendapunktur fyrir verkun var hlutfall þátttakenda með aukningu á blóðrauða um $\geq 1,0$ g/dl fjórum vikum frá upphafi meðferðar. Eftir fjórar vikur svöruðu 44,1% meðferð með Ferinject (þ.e. aukning blóðrauða um $\geq 1,0$ g/dl) miðað við 35,3% þeirra sem fengu járnsúkrósa (p = 0,2254).

Nýrnasjúkdómur sem krefst ekki blóðskilunar

Rannsókn 1VIT04004 var opin, slembuð rannsókn með samanburði við virka meðferð þar sem öryggi og verkun Ferinject (n = 147) voru metin með samanburði við járn til inntöku (n = 103). Einstaklingar í hópnum sem fékk Ferinject fengu 1.000 mg af járn í upphafi og 500 mg af járn á 14. og 28. degi ef transferrínmettun var $<30\%$ og ferrítín í sermi var <500 ng/ml við vitjun. Þátttakendur sem fengu járn til inntöku fengu 65 mg af járn sem járnsúlfat þrisvar á dag frá upphafi meðferðar til 56. dags. Fylgst var með þátttakendum að 56. degi. Aðalendapunktur fyrir verkun var hlutfall þátttakenda með aukningu á blóðrauða um $\geq 1,0$ g/dl hvenær sem er frá upphafi að lokum rannsóknarinnar eða tíma inngríps. Hann náðist hjá 60,54% þátttakenda sem fengu Ferinject en 34,7% hjá þeim sem fengu járn til inntöku (p $<0,001$). Meðalbreyting á blóðrauða upp að 56. degi/lokum rannsóknarinnar var 1,0 g/dl og 0,7 g/dl hjá þeim sem fengu járn til inntöku (p = 0,034, 95% CI: 0,0; 0,7).

Meltingarfæri

Bólgujúkdómur í þörmum

Rannsóknin VIT-IV-CL- 008 var opin, slembuð rannsókn með samanburði á virkni Ferinject miðað við járnsúlfat til inntöku til að minnka blóðleysi vegna járnskorts hjá einstaklingum með bólgujúkdóm í þörmum. Þátttakendur fengu annaðhvort allt að 1.000 mg stakan skammt af Ferinject (n = 111) einu sinni í viku þar til reiknuðum járnskammti fyrir einstaklinginn (samkvæmt Ganzoni-formúlunni) var náð (meðaltal heildarskammts af járn: 1.490 mg) eða 100 mg af járn sem járnsúlfat tvisvar á dag (n = 49) í 12 vikur. Þátttakendur sem fengu Ferinject sýndu 3,83 g/dl meðalaukningu á blóðrauða frá upphafi að 12. viku, sem var ekki verri en meðferð með járnsúlfati tvisvar á dag í 12 vikur (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Rannsókn FER-IBD-07-COR var slembuð, opin rannsókn með samanburði á virkni Ferinject miðað við járnsúkrósa hjá einstaklingum með bólgujúkdóm í þörmum í rénun eða vægt tilfelli. Þátttakendur í hópnum sem fékk Ferinject fengu staka skammta með allt að 1.000 mg af járn í samræmi við einfaldaða skammtatöflu með grunnildi blóðrauða og líkamspyngd (sjá kafla 4.2), en þátttakendur í hópnum sem fékk járnsúkrósa fengu 200 mg skammta af járn, sem reiknaðir voru fyrir hvern og einn sjúkling með Ganzoni-formúlunni, þar til uppsöfnuðum járnskammti var náð. Fylgst var með þátttakendum í 12 vikur. 65,8% þátttakenda sem fengu Ferinject (n = 240; meðaltal heildarjárnkammts: 1.414 mg) höfðu svarað meðferð við viku 12 (svörun skilgreind sem aukning blóðrauða ≥ 2 g/dl), miðað við 53,6% sem fengu járnsúkrósa (n = 235; meðaltal heildarskammts 1.207 mg; p = 0,004). 83,8% þátttakenda sem fengu Ferinject fengu aukningu á Hb ≥ 2 g/dl eða höfðu blóðrauða innan eðlilegra marka við viku 12 (p = 0,019), miðað við 75,9% þeirra sem fengu járnsúkrósa.

Heilsa kvenna

Eftir fæðingu

Rannsókn VIT-IV-CL-009 var slembuð, opin rannsókn á jafngildi þar sem verkun Ferinject (n = 227) var borin saman við járnsúlfat (n = 117) hjá konum með blóðleysi eftir barnsburð. Þátttakendur fengu annaðhvort allt að 1.000 mg stakan skammt af Ferinject þar til reiknuðum járnskammti fyrir einstaklinginn (samkvæmt Ganzoni-formúlunni) var náð eða 100 mg af járni sem járnsúlfat til inntöku tvisvar á dag í 12 vikur. Fylgst var með þátttakendum í 12 vikur. Meðalbreyting á blóðrauða frá upphafi meðferðar að viku 12 var 3,37 g/dl hjá þeim sem fengu Ferinject (n = 179; meðaltal heildarjárnskammts: 1.347 mg) miðað við 3,29 g/dl hjá þeim sem fengu járnsúlfat (n = 89), sem sýnir jafngildi meðferðanna.

Meðgangna

Ekki skal nota járnlyf sem gefin eru í æð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef ávinningur er talinn vega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og fóstur á einungis að veita meðferð með Ferinject á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi hjá barnshafandi konum liggja fyrir úr rannsókn FER-ASAP-2009-01, sem var slembiröðuð, opin rannsókn þar sem Ferinject (n = 121) var borið saman við járnsúlfat til inntöku (n = 115) hjá barnshafandi konum á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu með járnskortsblóðleysi (ID anemia), í alls 12 vikur. Þátttakendur fengu annaðhvort 1.000 mg eða 1.500 mg heildarskammt af járni á formi Ferinject (heildarskammtur járns að meðaltali: 1.029 mg), þar sem miðað var við blóðrauða og líkamsþyngd við skimun, eða 100 mg af járni til inntöku tvisvar á dag í 12 vikur. Tíðni meðferðartengdra aukaverkana var svipuð hjá þeim konum sem fengu meðferð með Ferinject (11,4%) og hjá þeim sem fengu járn til inntöku (15,3%). Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar sem greint var frá voru ógleði, verkur í efri hluta kviðar og höfuðverkur. Apgar-stigun nýburanna og járnigildi í blóði þeirra voru svipuð milli meðferðarhópanna.

Börn

Unglingar 14 ára og eldri voru taldir með í 4 rannsóknum sem gerðar voru hjá fullorðnum. Auk þess voru barnarannsóknir gerðar á börnum og unglungum á aldrinum 1 til 17 ára með járnskortsblóðleysi. Algengustu orsakir járnskortsblóðleysis voru meltingarfærasjúkdómar (t.d. iðrabólgujúkdómur, magabólga af völdum *Helicobacter pylori*, kviðsjúkdómur) og mikil blæðing í móðurlífi.

Í framskyggni 2. fasa rannsókn á lyfjahvörfum/lyfhrifum (1VIT13036) fengu 35 börn með meðalaldur upp á 9,8 ár (bil: 1,5-17,5 ár) meðferð í 2 hópum sem fengu skammta í samfelldri röð með stökum skömmtum af Ferinject upp á 7,5 mg af járni/kg líkamsþyngdar (n = 19) með hámarksskammt upp á 750 mg af járni. Hb, ferrítín og TSAT hækkðu skammtaháð. Á degi 35 eftir inngjöf var meðaltals (staðalfrávik) hækkun Hb 1,9 (1,38) g/dl með Ferinject upp á 7,5 mg af járni/kg og 2,8 (1,15) g/dl með Ferinject upp á 15 mg af járni/kg. Sjá einnig kafla 4.8.

Í framskyggni opinni 3. fasa rannsókn hjá samhliða hópum (IVIT17044) var verkun og öryggi Ferinject borin saman við járnmeðferð með inntöku. 40 börn með meðalaldur upp á 14,5 ár (bil: 1 til 17 ár) fengu meðferð með 2 skömmtum af Ferinject upp á 15 mg af járni/kg líkamsþyngdar með 7 daga millibili (stakur hámarksskammtur 750 mg) og 39 börn með meðalaldur upp á 14,0 ár (bil: 1 til 17 ár) með járnsúlfati til inntöku í 28 daga. Svipuð hækkun á Hb kom fram eftir báðar meðferðir með Ferinject og meðferð með járnsúlfati til inntöku. Hækkunin á Hb frá upphafsgildi til dags 35 (meðaltal minnstu fervika [95%CI]) var 2,22 [1,69; 2,75] g/dl eftir Ferinject og 1,92 [1,43, 2,41] g/dl eftir járnsúlfat til inntöku. Alls náðu 87,5% sjúklinga í hópnum sem fékk inngjöf í æð hækkun á Hb upp á >1 g/dl við EOS. Hækkun á ferrítíni og TSAT, sem notuð er sem mælikvarði á endurnýjun járnbirgða, var meiri eftir Ferinject-meðferð en járnsúlfatmeðferð með hækkun á ferrítíni frá upphafsgildi fram til dags 35 (meðaltal minnstu fervika [95%CI]) upp á 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml eftir Ferinject og 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml eftir járnsúlfat til inntöku. Samsvarandi hækkun á TSAT var 24,3[19,19; 29,41]% og 8,7[3,70; 13,63]%, í sömu röð. Sjá einnig kafla 4.8.

Eftirlit með ferritíni eftir uppbótarmeðferð

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr rannsókn VIT-IV-CL-008 sem sýna að gildi ferritíns minnka hratt 2–4 vikum eftir uppbótarmeðferð og hægar eftir það. Meðalgildi ferritíns féllu ekki niður í gildi sem gætu þarfnast endurtekinnar meðferðar á þeim 12 vikum sem rannsókninni var fylgt eftir. Þar af leiðandi gefa fyrirbyggjandi gögn ekki skýrt til kynna besta tímann til að prófa ferrítungildin aftur þótt það virðist ótímabært að meta þau fyrir en 4 vikum eftir uppbótarmeðferð. Því er mælt með að lækurinn framkvæmi frekara endurmat á ferritíni byggt á ástandi hvers sjúklings.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

Jáeindaskönnun sýndi fram á að ^{59}Fe og ^{52}Fe úr Ferinject hreinsaðist hratt úr blóði. Það fluttist yfir í beinmerg og safnaðist fyrir í lifur og milta.

Eftir inngjöf á einum skammti af Ferinject upp á 100 til 1.000 mg af járni fengust hámarksheildarjárn-gildi í sermi 37 míkrog/ml til 333 míkrog/ml eftir 15 mínútur til 1,21 klst., hlutfallslega. Rúmmál miðhólfs samsvarar vel rúmmáli plasma (um 3 lítrar).

Brotthvarf

Það járn sem gefið var í æð hreinsaðist fljótt úr plasma; helmingunartími þess lá á bilinu 7 til 12 klst., og meðaldvalartími í blóði (MRT) var 11 til 18 klst. Nýrnabrotthvarf járn var hverfandi.

Börn

Lyfjahvarfaeiginleikar Ferinject við skammtinn 15 mg af járni/kg voru svipaðir því sem gerðist hjá fullorðnum sjúklingum með járnskort. Járn í sermi hækkaði í hlutfalli við skammtinn eftir stakan skammt upp á 7,5 mg af járni/kg eða 15 mg af járni/kg. Eftir stakan skammt af Ferinject upp á 15 mg af járni/kg líkamsþyngdar (hámark 750 mg) mældust meðaltals hámarks heildarjárn-gildi í sermi 310 $\mu\text{g/ml}$ eftir 1,12 klst. Lokahelmingunartími var 9,8 klst. og dreifingarrúmmál metið með lyfjahvarfagreiningu á þýði var 0,42 til 3,14 l. Á grunni hermílíkana höfðu börnin tilhneigingu til að verða fyrir minni altækri útsetningu (lægra $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$) en fullorðnir (miðgildi fyrir aldurshóp: 3.340 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (1 til 2 ára), 4.110 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (3 til 12 ára), 4.740 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (13 til 17 ára), 8.864 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (fullorðnir).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun. Forklínískar rannsóknir benda til þess að járn sem losnar frá Ferinject geti borist í fóstur gegnum fylgjuna og skiljist út með mjólk en í litlum mæli.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun sem gerðar voru á dýrum sem þjáðust af járnskorti fannst tenging á milli notkunar Ferinject og minniháttar afmyndunar beinagrindar í fóstur. Í rannsókn á frjósemi hjá rottum komu ekki fram áhrif á frjósemi, hvorki hjá karldýrum né kvendýrum. Engar langtímarannsóknir á dýrum liggja fyrir til að hægt sé að leggja mat á það hvort Ferinject sé krabbameinsvaldandi.

Engar sannanir hafa komið fram sem benda til þess að lyfið sé ofnæmisvaldandi eða eitrad fyrir ónæmiskerfið. Stýrð *in vivo* prófun sýndi enga krossverkun milli Ferinject og anti-dextran mótefna. Ekki hefur komið í ljós nein staðbundin erting eða óþol eftir gjöf lyfsins í æð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Saltsýra (til að stilla sýrustig)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.
Ekki er vitað hvort geyma megi lyf þetta í öðrum ílátum en úr pólýprópýleni, pólýetýleni eða gleri.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol lyfsins í söluumbúðum:

4 ár.

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar:

Af örverufræðilegum ástæðum skal nota stungu- eða innrennslisblöndur þegar í stað eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

Ef þær eru ekki notaðar þegar í stað eru geymslutími og -skilyrði við notkun á ábyrgð notanda. Gefa skal lyfið við öruggar og viðurkenndar smitgátaraðstæður.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 7 sólarhringa við 30°C.

Geymsluþol í umbúðum úr pólýetýleni eða pólýprópýleni eftir þynningu með sæfðri 9 mg/ml natríumklóríðlausn:

Af örverufræðilegum ástæðum skal nota stungu- eða innrennslisblöndur þegar í stað eftir að þær hafa verið þynntar með sæfðri 9 mg/ml natríumklóríðlausn.

Ef þær eru ekki notaðar þegar í stað eru geymslutími og -skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda en alla jafna geymast þær ekki lengur en í 24 klukkustundir við 2 til 8°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun við 2 mg/ml og 5 mg/ml styrkleika í 72 klukkustundir við 30°C.

Geymsluþol í pólýprópýlensprautu (óþynnt):

Af örverufræðilegum ástæðum skal nota lyfið þegar í stað.

Ef það er ekki notað þegar í stað eru geymslutími og -skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda en alla jafna geymist það ekki lengur en í 24 klukkustundir við 2 til 8°C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 72 klukkustundir við 30°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa. Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins eða eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ferinject er fáanlegt í hettuglasi (úr gleri af gerð I) með tappa (úr brómóbútýlgúmmí) og hettu úr áli og inniheldur:

- 2 ml ördreifur. Pakkningastærðir: 1, 2 eða 5 hettuglös.
- 10 ml ördreifur. Pakkningastærðir: 1, 2 eða 5 hettuglös.
- 20 ml ördreifur. Pakkningastærðir: 1 hettuglas.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meta skal sjónrænt hvort botnfall hefur myndast í hettuglasinu eða hvort að sýnið hefur skemmst. Þetta skal gera fyrir notkun. Einungis skal nota þau hettuglös sem innihalda vel blandaða ördreifingu sem er laus við botnfall/grugg.

Geymsluskilyrði eftir þynningu eða eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3. Hvert einstakt hettuglas af Ferinject er einungis ætlað til notkunar einu sinni. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Einungis má þynna Ferinject með 9 mg/ml sæfðri natríumklóríðlausn. Ekki skal nota neinar aðrar lausnir sem gefnar eru í æð til þynningar né aðrar lyfjablöndur því hætta er á útfellingum og milliverkun. Leiðbeiningar um hvernig þynna skal lausnina er að finna í kafla 4.2.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/10/042/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. mars 2010.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. nóvember 2012.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. desember 2024.