

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ferinject 50 mg σιδήρου ανά ml ενέσιμη διασπορά/διασπορά προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διασποράς περιέχει ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο που αντιστοιχεί σε 50 mg σιδήρου.

Κάθε φιαλίδιο των 2 ml περιέχει ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο που αντιστοιχεί σε 100 mg σιδήρου.

Κάθε φιαλίδιο των 10 ml περιέχει ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο που αντιστοιχεί σε 500 mg σιδήρου.

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο που αντιστοιχεί σε 1.000 mg σιδήρου.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Ένα ml διασποράς περιέχει μέχρι 5,5 mg (0,24 mmol) νατρίου, βλ παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμη διασπορά/διασπορά προς έγχυση. Σκούρο καστανό, μη-διαφανές, υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ferinject ενδείκνυται για τη θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου, όταν (βλέπε παράγραφο 5.1):

- τα από στόματος χορηγούμενα σκευάσματα σιδήρου είναι αναποτελεσματικά.
- τα από στόματος χορηγούμενα σκευάσματα σιδήρου δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν.
- υπάρχει κλινική ανάγκη για ταχεία χορήγηση σιδήρου.

Η διάγνωση της ανεπάρκειας σιδήρου πρέπει να βασίζεται σε εργαστηριακές εξετάσεις.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Παρακολουθείτε προσεκτικά τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια και μετά από κάθε χορήγηση του Ferinject.

Το Ferinject πρέπει να χορηγείται μόνο όταν υπάρχει άμεσα διαθέσιμο προσωπικό εκπαιδευμένο στην αξιολόγηση και διαχείριση αναφυλακτικών αντιδράσεων, σε περιβάλλον όπου είναι διασφαλισμένη η ύπαρξη πλήρους εξοπλισμού ανάνηψης. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από κάθε χορήγηση Ferinject (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Για τη δοσολογία του Ferinject ακολουθείται μια προσέγγιση διαδοχικών βημάτων:

- [1] προσδιορισμός της ατομικής ανάγκης για σίδηρο,
- [2] υπολογισμός και χορήγηση της (των) δόσης(-ων) σιδήρου, και
- [3] αξιολογήσεις μετά την αναπλήρωση σιδήρου.

Τα βήματα αυτά περιγράφονται παρακάτω:

Βήμα 1: Προσδιορισμός της ανάγκης για σίδηρο

Η ατομική ανάγκη για αναπλήρωση σιδήρου με Ferinject προσδιορίζεται με βάση το σωματικό βάρος και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) του ασθενούς. Για τον προσδιορισμό της συνολικής ανάγκης για σίδηρο ανατρέξτε στον Πίνακα 1. Ενδέχεται να χρειαστούν 2 δόσεις για την αναπλήρωση της συνολικής ανάγκης για σίδηρο, βλέπε Βήμα 2 για τις μέγιστες, μεμονωμένες δόσεις σιδήρου.

Η ανεπάρκεια σιδήρου πρέπει να επιβεβαιώνεται βάσει εργαστηριακών εξετάσεων, όπως επισημαίνεται στην παράγραφο 4.1.

Πίνακας 1: Προσδιορισμός της συνολικής ανάγκης για σίδηρο

| Hb | | Σωματικό βάρος ασθενούς | | |
|------------|--------------|---------------------------|------------------|---------------|
| g/dl | mmol/l | κάτω από 35 kg | 35 kg έως <70 kg | 70 kg και άνω |
| <10 | <6,2 | 30 mg/kg σωματικού βάρους | 1.500 mg | 2.000 mg |
| 10 έως <14 | 6,2 έως <8,7 | 15 mg/kg σωματικού βάρους | 1.000 mg | 1.500 mg |
| ≥14 | ≥8,7 | 15 mg/kg σωματικού βάρους | 500 mg | 500 mg |

Βήμα 2: Υπολογισμός και χορήγηση της (των) μέγιστης(-ων) ατομικής(-ών) δόσης(-εων) σιδήρου

Με βάση τη συνολική ανάγκη για σίδηρο που προσδιορίζεται, η (οι) κατάλληλη(-ες) δόση(-εις) του Ferinject θα πρέπει να χορηγούνται λαμβάνοντας υπόψη τα εξής:

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 14 χρόνων και άνω

Μία εφάπαξ χορήγηση Ferinject δεν θα πρέπει να υπερβαίνει:

- τα 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους (για χορήγηση με ενδοφλέβια ένεση) ή τα 20 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους (για χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση)
- τα 1.000 mg σιδήρου (20 ml Ferinject)

Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση του Ferinject είναι 1.000 mg σιδήρου (20 ml Ferinject) ανά εβδομάδα. Εάν η συνολική ανάγκη για σίδηρο είναι μεγαλύτερη, τότε η χορήγηση μιας πρόσθετης δόσης θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα τουλάχιστον 7 ημερών από την πρώτη δόση.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 1 έως 13 χρόνων

Μία εφάπαξ χορήγηση Ferinject δεν θα πρέπει να υπερβαίνει:

- τα 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους
- τα 750 mg σιδήρου (15 ml Ferinject)

Η μέγιστη συνιστώμενη αθροιστική δόση του Ferinject είναι 750 mg σιδήρου (15 ml Ferinject) ανά εβδομάδα. Εάν η συνολική ανάγκη για σίδηρο είναι μεγαλύτερη, τότε η χορήγηση μιας πρόσθετης δόσης θα πρέπει να γίνεται σε διάστημα τουλάχιστον 7 ημερών από την πρώτη δόση.

Βήμα 3: Αξιολογήσεις μετά την αναπλήρωση σιδήρου

Θα πρέπει να πραγματοποιείται εκ νέου αξιολόγηση από τον κλινικό ιατρό βάσει της κατάστασης κάθε ασθενούς. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) δεν πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου νωρίτερα από 4 εβδομάδες μετά την τελική χορήγηση Ferinject, προκειμένου να παρέλθει επαρκής χρόνος για ερυθροποίηση και χρήση σιδήρου. Σε περίπτωση που ο ασθενής χρειάζεται περαιτέρω αναπλήρωση σιδήρου, η ανάγκη για σίδηρο θα πρέπει να υπολογίζεται εκ νέου (βλέπε Βήμα 1).

Παιδιά ηλικίας κάτω του 1 χρόνου

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ferinject δεν έχει διερευνηθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 χρόνου. Συνεπώς, το Ferinject δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά που ανήκουν σε αυτή την ομάδα ηλικιών.

Ασθενείς με εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσο

Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 14 χρόνων και άνω, σε ασθενείς με εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσο δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται μία ημερήσια εφάπαξ μέγιστη δόση 200 mg σιδήρου (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.).

Σε παιδιά ηλικίας 1 έως 13 χρόνων με χρόνια νεφρική νόσο που χρειάζονται αιμοκάθαρση, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ferinject δεν έχει διερευνηθεί. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση του Ferinject σε παιδιά ηλικίας 1 έως 13 χρόνων με χρόνια νεφρική νόσο που χρειάζονται αιμοκάθαρση.

Τρόπος χορήγησης

Το Ferinject πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά διά της ενδοφλέβιας οδού:

- με ένεση ή
- με έγχυση ή
- κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας αιμοκάθαρσης μη αραιωμένο κατευθείαν μέσα στο φλεβικό σκέλος της συσκευής αιμοκάθαρσης.

Το Ferinject δεν πρέπει να χορηγείται διά της υποδόριας ή της ενδομυϊκής οδού.

Ενδοφλέβια ένεση

Το Ferinject μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια ένεση με τη χρήση μη αραιωμένης διασποράς. Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 14 χρόνων και άνω, η μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1.000 mg σιδήρου. Σε παιδιά ηλικίας 1 έως 13 χρόνων, η μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 750 mg σιδήρου. Οι ρυθμοί χορήγησης υποδεικνύονται στον Πίνακα 2:

Πίνακας 2: Ρυθμοί χορήγησης για ενδοφλέβια ένεση Ferinject

| Απαιτούμενος όγκος Ferinject | | | Ισοδύναμη δόση σιδήρου | | | Ρυθμός χορήγησης/Ελάχιστος χρόνος χορήγησης |
|------------------------------|-----|-------|------------------------|-----|----------|---|
| 2 | έως | 4 ml | 100 | έως | 200 mg | Δεν υπάρχει συνιστώμενος ελάχιστος χρόνος χορήγησης |
| >4 | έως | 10 ml | >200 | έως | 500 mg | 100 mg σιδήρου/λεπτό |
| >10 | έως | 20 ml | >500 | έως | 1.000 mg | 15 λεπτά |

Ενδοφλέβια έγχυση

Το Ferinject μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση, και σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αραιώνεται. Σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 14 χρόνων και άνω, η μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 20 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 1.000 mg

σιδήρου. Σε παιδιά ηλικίας 1 έως 13 χρόνων, η μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 750 mg σιδήρου.

Στην περίπτωση έγχυσης, το Ferinject πρέπει να αραιώνεται μόνο σε στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% m/V, όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 3. Σημείωση: Για λόγους σταθερότητας, το Ferinject δεν πρέπει να αραιώνεται σε συγκεντρώσεις μικρότερες από 2 mg σιδήρου/ml (δεν συμπεριλαμβάνεται ο όγκος της διασποράς καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο). Για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Πίνακας 3: Σχέδιο αραιώσης του Ferinject για ενδοφλέβια έγχυση

| Απαιτούμενος όγκος Ferinject | Ισοδύναμη δόση σιδήρου | Μέγιστη ποσότητα στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% m/V | Ελάχιστος χρόνος χορήγησης |
|-------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| 2 έως 4 ml | 100 έως 200 mg | 50 ml | Δεν υπάρχει συνιστώμενος ελάχιστος χρόνος χορήγησης |
| >4 έως 10 ml | >200 έως 500 mg | 100 ml | 6 λεπτά |
| >10 έως 20 ml | >500 έως 1.000 mg | 250 ml | 15 λεπτά |

4.3 Αντενδείξεις

Η χρήση του Ferinject αντενδείκνυται σε περιπτώσεις:

- υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία, στο Ferinject ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- γνωστής σοβαρής υπερευαισθησίας σε άλλα παρεντερικά σκευάσματα σιδήρου.
- αναιμίας μη οφειλόμενης σε ανεπάρκεια σιδήρου, π.χ. άλλη μικροκυτταρική αναιμία.
- ένδειξης υπερφόρτωσης με σίδηρο ή διαταραχών στη χρησιμοποίηση του σιδήρου.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η παρεντερική χορήγηση παρασκευασμάτων σιδήρου ενδέχεται να προκαλέσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων αναφυλακτικών αντιδράσεων. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν επίσης αναφερθεί μετά από δόσεις συμπλόκων παρεντερικού σιδήρου που στο παρελθόν δεν είχαν παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας οι οποίες εξελίχθηκαν σε σύνδρομο Κούνης (οξύς αλλεργικός σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών που μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου, βλέπε παράγραφο 4.8).

Ο κίνδυνος είναι αυξημένος για ασθενείς με γνωστές αλλεργίες συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιών σε φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ιστορικό σοβαρού άσθματος, εκζέματος ή άλλης ατοπικής αλλεργίας.

Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε σύμπλοκα παρεντερικού σιδήρου σε ασθενείς με ανοσολογικές ή φλεγμονώδεις νόσους (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα).

Το Ferinject πρέπει να χορηγείται μόνο όταν υπάρχει άμεσα διαθέσιμο προσωπικό εκπαιδευμένο στην αξιολόγηση και διαχείριση αναφυλακτικών αντιδράσεων, σε περιβάλλον όπου είναι διασφαλισμένη η ύπαρξη πλήρους εξοπλισμού ανάνηψης. Κάθε ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για ανεπιθύμητες ενέργειες για τουλάχιστον 30 λεπτά μετά από κάθε χορήγηση Ferinject. Εάν εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή σημεία

δυσανεξίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος εξοπλισμός για καρδιοαναπνευστική ανάνηψη και για την αντιμετώπιση οξείων αναφυλακτικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένου ενέσιμου διαλύματος αδρεναλίνης 1:1.000. Επιπρόσθετη αγωγή με αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγηθεί αναλόγως των αναγκών.

Υποφωσφαταιμική οστεομαλάκυνση

Συμπτωματική υποφωσφαταιμία, η οποία οδηγεί σε οστεομαλάκυνση και κατάγματα που απαιτούν κλινική παρέμβαση, περιλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης, αναφέρθηκε μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσουν επιδεινούμενη κόπωση με μυαλγίες ή οστικό άλγος. Τα επίπεδα φωσφορικών του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές χορηγήσεις σε υψηλές δόσεις ή μακροχρόνια θεραπεία, καθώς και σε αυτούς με υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για υποφωσφαταιμία. Σε περίπτωση επίμονης υποφωσφαταιμίας, η θεραπεία με σιδηρούχο καρβοξυμαλτόζη θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.

Ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ο παρεντερικός χορηγούμενος σίδηρος θα πρέπει να χορηγείται μόνο κατόπιν προσεκτικής αξιολόγησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου. Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους η υπερφόρτωση με σίδηρο αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις Ώψιμης Δερματικής Πορφυρίας. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων σιδήρου για την αποφυγή υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας για ασθενείς με εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσο, οι οποίοι λαμβάνουν εφάπαξ δόσεις μεγαλύτερες από 200 mg σιδήρου.

Λοίμωξη

Ο παρεντερικός χορηγούμενος σίδηρος πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε περίπτωση οξείας ή χρόνιας λοίμωξης, άσθματος, εκζέματος ή ατοπικών αλλεργιών. Συνιστάται η διακοπή της αγωγής με Ferinject σε ασθενείς με συνεχιζόμενη βακτηριαιμία. Ως εκ τούτου, στους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη πρέπει να διενεργηθεί αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη την καταστολή της ερυθροποίησης.

Εξαγγείωση

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή για την αποφυγή περιφερικής εξαγγείωσης κατά τη χορήγηση του Ferinject. Η περιφερική εξαγγείωση του Ferinject στο σημείο της χορήγησης μπορεί να οδηγήσει σε ερεθισμό του δέρματος και ενδεχομένως σε μακροχρόνιο καστανόχρωμο αποχρωματισμό στο σημείο της χορήγησης. Σε περίπτωση περιφερικής εξαγγείωσης, η χορήγηση του Ferinject πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Έκδοχα

Το Ferinject περιέχει έως και 5,5 mg (0,24 mmol) νατρίου ανά ml μη αραιωμένης διασποράς.

Κάθε φιαλίδιο 2 ml περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει έως και 55 mg νατρίου, που ισοδυναμεί με 2,8% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει έως και 110 mg νατρίου, που ισοδυναμεί με 5,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η απορρόφηση του από στόματος χορηγούμενου σιδήρου είναι μειωμένη όταν χορηγείται ταυτόχρονα με παρεντερικά σκευάσματα σιδήρου. Ως εκ τούτου, εάν απαιτείται, η από στόματος θεραπεία με σίδηρο δεν πρέπει να ξεκινήσει πριν παρέλθουν τουλάχιστον 5 ημέρες από την τελευταία χορήγηση Ferinject.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ferinject σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα (βλέπε παράγραφο 5.1). Συνεπώς, απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου πριν από τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και το Ferinject δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και εάν είναι απολύτως απαραίτητο (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η αναιμία λόγω ανεπάρκειας σιδήρου που εμφανίζεται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί σε πολλές περιπτώσεις να αντιμετωπιστεί με από στόματος σίδηρο. Η θεραπεία με Ferinject θα πρέπει να περιορίζεται στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο εφόσον κρίνεται ότι το όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Μετά τη χορήγηση παρεντερικών σκευασμάτων σιδήρου, μπορεί να προκύψει εμβρυϊκή βραδυκαρδία. Συνήθως είναι παροδική και αποτελεί συνέπεια αντίδρασης υπερευαισθησίας της μητέρας. Το αγέννητο βρέφος θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την ενδοφλέβια χορήγηση παρεντερικών σκευασμάτων σιδήρου σε εγκύους.

Δεδομένα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι ο σίδηρος που απελευθερώνεται από το Ferinject μπορεί να διαπεράσει το φραγμό του πλακούντα και ότι η χρήση του κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την σκελετική ανάπτυξη του εμβρύου (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μεταφορά σιδήρου από το Ferinject στο ανθρώπινο γάλα ήταν αμελητέα ($\leq 1\%$). Βάσει περιορισμένων στοιχείων σε θηλάζουσες γυναίκες θεωρείται απίθανο το Ferinject να αποτελεί κίνδυνο για το θηλάζον βρέφος.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Ferinject στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε μελέτες με ζώα, η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε μετά από θεραπεία με Ferinject (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ferinject δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ΑΕ) που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, στις οποίες >9.000 άτομα (συμπεριλαμβανομένων >100 παιδιών και εφήβων ηλικίας 1 έως 17 ετών) έλαβαν Ferinject, καθώς και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (για λεπτομέρειες, βλέπε υποσημειώσεις του πίνακα).

Η συχνότερα αναφερόμενη ΑΕ είναι η ναυτία (εμφανίστηκε στο 3,2% των ατόμων) και ακολουθούν οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης/έγχυσης, η υποφωσφαταιμία, η κεφαλαλγία, η

έξαψη, η ζάλη και η υπέρταση. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης/έγχυσης περιλαμβάνουν διάφορες ΑΕ, οι οποίες μεμονωμένα είναι είτε όχι συχνές είτε σπάνιες. Η σοβαρότερη ΑΕ είναι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις (σπάνιες). Έχουν αναφερθεί θάνατοι. Βλέπε παράγραφο 4.4 για περισσότερες λεπτομέρειες.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

| Κατηγορία/ οργανικό σύστημα | Συχνές (≥1/100 έως <1/10) | Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100) | Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000) | Μη γνωστής συχνότητας |
|--|---|---|--|--|
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | Υπερευαισθησία | Αναφυλακτικές αντιδράσεις | |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Υποφωσφαταιμία | | | |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία, ζάλη | Δυσγευσία, παραισθησία | | Απώλεια συνείδησης ⁽¹⁾ |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | | | Άγχος ⁽²⁾ | |
| Καρδιακές διαταραχές | | Ταχυκαρδία | | Σύνδρομο Κούνης ⁽¹⁾ |
| Αγγειακές διαταραχές | Έξαψη, υπέρταση | Υπόταση | Προσυγκοπή ⁽²⁾ , συγκοπή ⁽²⁾ , φλεβίτιδα | |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου | | Δύσπνοια | Βρογχόσπασμος ⁽²⁾ | |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | Ναυτία | Κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία | Μετεωρισμός | |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | Εξάνθημα ⁽³⁾ , κνησμός, κνίδωση, ερύθημα | Αγγειοοίδημα ⁽²⁾ , απομακρυσμένος δυσχρωματισμός δέρματος ⁽²⁾ , ωχρότητα ⁽²⁾ | Οίδημα του προσώπου ⁽¹⁾ |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Αρθραλγία, μυαλγία, πόνος στα άκρα, οσφυαλγία, μυϊκοί σπασμοί | | Υποφωσφαταιμική οστεομαλάκυνση ⁽¹⁾ |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης | Αντιδράσεις της θέσης ένεσης/έγχυσης ⁽⁴⁾ | Πυρεξία, κόπωση, ρίγη, θωρακικό άλγος, περιφερικό οίδημα, κακουχία | Γριππώδης συνδρομή (της οποίας η έναρξη μπορεί να κυμαίνεται από μερικές ώρες έως αρκετές ημέρες) ⁽²⁾ | |

| | | | | |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| Παρακλινικές εξετάσεις | | Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη | | |
|-------------------------------|--|--|--|--|

1 ΑΕ που αναφέρθηκαν αποκλειστικά από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία και εκτιμώνται ως σπάνιες.

2 ΑΕ που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, οι οποίες παρατηρούνται επίσης στο κλινικό περιβάλλον.

3 Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: εξάνθημα (οι μεμονωμένες ΑΕ ορίστηκαν ως όχι συχνές) και εξάνθημα ερυθριματώδες, γενικευμένο, κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, κνησμώδες (όλες οι μεμονωμένες ΑΕ ορίστηκαν ως σπάνιες).

4 Περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους: πόνος, αιμάτωμα, αποχρωματισμός, εξαγγείωση, ερεθισμός, αντίδραση στη θέση ένεσης/έγχυσης (όλες οι μεμονωμένες ΑΕ ορίστηκαν ως όχι συχνές) και παραισθησία στη θέση ένεσης/έγχυσης (η μεμονωμένη ΑΕ ορίστηκε ως σπάνια).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας για παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 ετών είναι συγκρίσιμο με εκείνο των ενηλίκων. 110 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν Ferinject σε 7 κλινικές μελέτες. Δεν αναφέρθηκαν καθόλου σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν υποφωσφοραιμία (n = 5), κνίδωση (n = 5), αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης/έγχυσης (n = 4), κοιλιακό άλγος (n = 2), έξαψη (n = 2), κεφαλαλγία (n = 2), πυρεξία (n = 2), αυξημένα ηπατικά ένζυμα (n = 2) και εξάνθημα (n = 2). Δυσκοιλιότητα, γαστρίτιδα, υπέρταση, κνησμός και δίψα αναφέρθηκαν μόνο μία φορά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η χορήγηση του Ferinject σε ποσότητες που υπερβαίνουν την ποσότητα που απαιτείται για τη διόρθωση της έλλειψης σιδήρου κατά το χρόνο της χορήγησης μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση σιδήρου στις αποθήκες σιδήρου και τελικά να οδηγήσει σε αιμοσιδήρωση. Η παρακολούθηση των παραμέτρων σιδήρου όπως είναι η φερριτίνη ορού και ο κορεσμός της τρανσφερίνης (TSAT) μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση της συσσώρευσης σιδήρου. Σε

περίπτωση συσσώρευσης σιδήρου, αντιμετωπίστε τη σύμφωνα με την τυπική ιατρική πρακτική, π.χ. μελετήστε το ενδεχόμενο χρήσης χηλικού παράγοντα σιδήρου.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Τρισθενής σίδηρος, παρεντερικό σκεύασμα

Κωδικός ATC: B03AC

Η ενέσιμη διασπορά/διασπορά προς έγχυση του Ferinject αποτελεί κολλοειδές διάλυμα του συμπλόκου σιδήρου ως ένωση καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο.

Το σύμπλοκο είναι σχεδιασμένο να παρέχει, με ελεγχόμενο τρόπο, αξιοποιήσιμο σίδηρο για τις πρωτεΐνες μεταφοράς και αποθήκευσης σιδήρου στο σώμα (τρανσφερίνη και φερριτίνη, αντίστοιχα).

Η χρήση ⁵⁹Fe προερχόμενου από ραδιοσημασμένο Ferinject από τα ερυθροκύτταρα κυμάνθηκε από 91% έως 99% σε άτομα με σιδηροπενία και από 61% έως 84% σε άτομα με νεφρική αναιμία 24 ημέρες μετά από τη χορήγηση της δόσης.

Η αγωγή με Ferinject οδηγεί σε μια αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων, των επιπέδων φερριτίνης ορού και των επιπέδων TSAT εντός των φυσιολογικών ευρών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ferinject έχει μελετηθεί σε διάφορους θεραπευτικούς τομείς που απαιτούν ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου για την ανάταξη της σιδηροπενίας. Οι κύριες μελέτες περιγράφονται με μεγαλύτερη λεπτομέρεια παρακάτω.

Καρδιολογία

Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η μελέτη CONFIRM-HF ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη δύο σκελών που συνέκρινε το Ferinject (n = 150) έναντι του εικονικού φαρμάκου (n = 151) σε άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ανεπάρκεια σιδήρου για διάστημα θεραπείας 52 εβδομάδων. Την Ημέρα 1 και την Εβδομάδα 6 (φάση διόρθωσης), τα άτομα έλαβαν είτε Ferinject σύμφωνα με ένα απλοποιημένο δοσολογικό διάγραμμα χρησιμοποιώντας την τιμή αναφοράς τις Hb και του σωματικού βάρους κατά την περίοδο διαλογής (βλέπε παράγραφο 4.2), είτε εικονικό φάρμακο είτε καμία δόση. Τις Εβδομάδες 12, 24 και 36 (φάση συντήρησης), τα άτομα έλαβαν Ferinject (500 mg σιδήρου) ή εικονικό φάρμακο αν η φερριτίνη ορού ήταν <100 ng/ml ή 100 έως 300 ng/ml με TSAT <20%. Το θεραπευτικό όφελος του Ferinject έναντι του εικονικού φαρμάκου καταδείχτηκε με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, δηλαδή την αλλαγή στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6-minute walk test, 6MWT) από την τιμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 24 (33 ±11 μέτρα, p = 0,002). Η επίδραση αυτή διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης έως την Εβδομάδα 52 (36 ±11 μέτρα, p<0,001).

Η μελέτη EFFECT-HF ήταν μια ανοικτής επισήμανσης (με τυφλοποιημένη αξιολόγηση καταληκτικού σημείου), τυχαιοποιημένη μελέτη 2 σκελών που συνέκρινε το Ferinject (n = 86) έναντι της τυπικής θεραπείας (n = 86) σε άτομα με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και ανεπάρκεια σιδήρου για διάστημα θεραπείας 24 εβδομάδων. Την Ημέρα 1 και την Εβδομάδα 6 (φάση διόρθωσης), τα άτομα έλαβαν είτε Ferinject σύμφωνα με ένα απλοποιημένο δοσολογικό διάγραμμα χρησιμοποιώντας την τιμή αναφοράς της Hb και το σωματικό βάρος κατά την περίοδο διαλογής (βλέπε παράγραφο 4.2) είτε την τυπική θεραπεία. Την Εβδομάδα 12 (φάση συντήρησης), τα άτομα έλαβαν Ferinject (500 mg σιδήρου) ή την τυπική θεραπεία, αν η φερριτίνη ορού ήταν <100 ng/ml ή 100 έως 300 ng/ml και τα επίπεδα TSAT <20%. Το θεραπευτικό όφελος του Ferinject έναντι της τυπικής θεραπείας καταδείχτηκε με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, δηλαδή την αλλαγή

στην προσαρμοσμένη με βάση το βάρος, μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου VO₂ από την τιμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 24 (μέση τιμή LS 1,04±0,44, p=0,02).

Νεφρολογία

Εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσος

Η μελέτη VIT-IV-CL-015 ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη παράλληλων ομάδων που συνέκρινε το Ferinject (n = 97) με τον σακχαρούχο σίδηρο (n = 86) σε αιμοκαθαιρόμενα άτομα με σιδηροπενική αναιμία. Τα άτομα ελάμβαναν Ferinject ή σακχαρούχο σίδηρο 2-3 φορές την εβδομάδα σε εφάπαξ δόσεις των 200 mg σιδήρου απευθείας στη συσκευή αιμοκάθαρσης έως την επίτευξη της υπολογισθείσας ατομικής αθροιστικής δόσης σιδήρου (μέση αθροιστική δόση σιδήρου ως Ferinject: 1.700 mg). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων με αύξηση της Hb κατά $\geq 1,0$ g/dl 4 εβδομάδες μετά από τη γραμμή αναφοράς. Στις 4 εβδομάδες μετά από τη γραμμή αναφοράς, το 44,1% των ατόμων ανταποκρίθηκε στην αγωγή με Ferinject (δηλ. παρουσίασε αύξηση της Hb κατά $\geq 1,0$ g/dl) συγκριτικά με το 35,3% που έλαβε αγωγή με σακχαρούχο σίδηρο (p = 0,2254).

Μη εξαρτώμενη από αιμοκάθαρση χρόνια νεφρική νόσος

Η μελέτη 1VIT04004 ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη, η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Ferinject (n = 147) έναντι του από στόματος χορηγούμενου σιδήρου (n = 103). Τα άτομα στην ομάδα του Ferinject έλαβαν 1.000 mg σιδήρου κατά τη γραμμή αναφοράς και 500 mg σιδήρου τις ημέρες 14 και 28, αν η τιμή TSAT ήταν <30% και η φερριτίνη ορού ήταν <500 ng/ml κατά την αντίστοιχη επίσκεψη. Τα άτομα στο σκέλος του από στόματος χορηγούμενου σιδήρου ελάμβαναν 65 mg σιδήρου τρεις φορές την ημέρα με τη μορφή θειικού σιδήρου από τη γραμμή αναφοράς έως την ημέρα 56. Τα άτομα παρακολουθούνταν έως την ημέρα 56. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ατόμων που πέτυχαν αύξηση της Hb κατά $\geq 1,0$ g/dl οποιαδήποτε στιγμή μεταξύ της γραμμής αναφοράς και του τέλους της μελέτης ή του χρόνου παρέμβασης. Αυτό επιτεύχθηκε από το 60,54% των ατόμων που έλαβαν Ferinject έναντι του 34,7% των ατόμων στην ομάδα του από στόματος χορηγούμενου σιδήρου (p<0,001). Η μέση μεταβολή της αιμοσφαιρίνης έως την ημέρα 56/τέλος της μελέτης ήταν 1,0 g/dl στην ομάδα του Ferinject και 0,7 g/dl στην ομάδα του από στόματος χορηγούμενου σιδήρου (p = 0,034, 95% ΔΕ: 0,0, 0,7).

Γαστρεντερολογία

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Η μελέτη VIT-IV-CL-008 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του Ferinject έναντι του από στόματος χορηγούμενου θειικού σιδήρου στη μείωση της σιδηροπενικής αναιμίας σε άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τα άτομα έλαβαν είτε Ferinject (n = 111) σε εφάπαξ δόσεις έως 1.000 mg σιδήρου μία φορά την εβδομάδα έως την επίτευξη της υπολογισθείσας ατομικής δόσης σιδήρου (κατά το μαθηματικό τύπο Ganzoni) (μέση αθροιστική δόση σιδήρου: 1.490 mg) ή 100 mg σιδήρου δύο φορές την ημέρα ως θειικό σίδηρο (n = 49) για 12 εβδομάδες. Τα άτομα που έλαβαν Ferinject παρουσίασαν μέση αύξηση της Hb από τη γραμμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 12 της τάξης του 3,83 g/dl, η οποία ήταν μη κατώτερη της τιμής που επιτεύχθηκε έπειτα από 12 εβδομάδες θεραπείας δις ημερησίως με θειικό σίδηρο (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Η μελέτη FER-IBD-07-COR ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του Ferinject έναντι του σακχαρούχου σιδήρου σε άτομα με διαλείπουσα ή ήπια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Τα άτομα στην ομάδα του Ferinject έλαβαν δοσολογία σύμφωνα με ένα απλοποιημένο δοσολογικό διάγραμμα με χρήση της τιμής Hb και το σωματικό βάρος κατά τη γραμμή αναφοράς (βλέπε παράγραφο 4.2) σε εφάπαξ δόσεις έως 1.000 mg σιδήρου, ενώ τα άτομα στην ομάδα του σακχαρούχου σιδήρου έλαβαν δοσολογία σύμφωνα με τις υπολογισθείσες ατομικές δόσεις σιδήρου με χρήση του μαθηματικού τύπου Ganzoni σε δόσεις των 200 mg σιδήρου έως την επίτευξη της αθροιστικής δόσης σιδήρου. Τα άτομα παρακολουθούνταν για 12 εβδομάδες. Το 65,8% των ατόμων που ελάμβανε Ferinject

(n = 240, μέση αθροιστική δόση σιδήρου: 1.414 mg) έναντι του 53,6% των ατόμων που ελάμβαναν σακχαρούχο σίδηρο (n = 235, μέση αθροιστική δόση 1.207 mg, p = 0,004) είχαν ανταποκριθεί την Εβδομάδα 12 (οριζόμενη ως αύξηση της Hb κατά ≥ 2 g/dl). Το 83,8% των ατόμων που υποβάλλονταν σε θεραπεία με Ferinject έναντι του 75,9% των ατόμων που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σακχαρούχο σίδηρο πέτυχε αύξηση της Hb κατά ≥ 2 g/dl ή είχε τιμή Hb εντός των φυσιολογικών ορίων την Εβδομάδα 12 (p = 0,019).

Γυναικεία υγεία

Μετά τον τοκετό

Η μελέτη VIT-IV-CL-009 ήταν μια τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη μη κατωτερότητας που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του Ferinject (n = 227) έναντι του θεικού σιδήρου (n = 117) σε γυναίκες με αναιμία μετά τον τοκετό. Τα άτομα έλαβαν είτε Ferinject σε εφάπαξ δόσεις έως και 1.000 mg σιδήρου μέχρι την επίτευξη της υπολογισθείσας ατομικής αθροιστικής δόσης σιδήρου (κατά το μαθηματικό τύπο Ganzoni) ή 100 mg σιδήρου με τη μορφή από στόματος θεικού σιδήρου δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Τα άτομα παρακολουθούνταν για 12 εβδομάδες. Η μέση μεταβολή στην Hb από τη γραμμή αναφοράς έως την Εβδομάδα 12 ήταν 3,37 g/dl στην ομάδα του Ferinject (n = 179, μέση αθροιστική δόση σιδήρου: 1.347 mg) έναντι 3,29 g/dl στην ομάδα του θεικού σιδήρου (n = 89), καταδεικνύοντας μη κατωτερότητα μεταξύ των θεραπειών.

Κύηση

Τα ενδοφλέβια σκευάσματα σιδήρου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός και αν είναι σαφώς απαραίτητο. Η θεραπεία με Ferinject πρέπει να περιορίζεται στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο εάν κρίνεται ότι το όφελος υπερσχύει του πιθανού κινδύνου, τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο, βλέπε παράγραφο 4.6.

Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας σε έγκυες γυναίκες είναι διαθέσιμα από τη μελέτη FER-ASAP--2009-01, μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη που συνέκρινε το Ferinject (n = 121) έναντι του από στόματος χορηγούμενου θεικού σιδήρου (n = 115) σε έγκυες γυναίκες στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης, με σιδηροπενική αναιμία για διάστημα θεραπείας 12 εβδομάδων. Τα άτομα έλαβαν το Ferinject σε αθροιστικές δόσεις σιδήρου των 1.000 mg ή των 1.500 mg (μέση αθροιστική δόση: 1.029 mg σιδήρου) με βάση την Hb και το σωματικό βάρος κατά την περίοδο διαλογής ή 100 mg σιδήρου χορηγούμενου από στόματος δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με τη θεραπεία ήταν παρόμοια ανάμεσα στις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Ferinject και τις γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με από στόματος σίδηρο (11,4% στην ομάδα Ferinject, 15,3% στην ομάδα από στόματος χορηγούμενου σιδήρου). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη θεραπεία ήταν ναυτία, άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα και κεφαλαλγία. Οι βαθμολογίες Apgar καθώς και οι παράμετροι σιδήρου στα νεογνά ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι ηλικίας 14 χρόνων ή μεγαλύτεροι συμπεριλήφθηκαν σε 4 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενηλίκους. Επιπλέον, παιδιατρικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως 17 χρόνων με σιδηροπενική αναιμία. Οι συνηθέστερες αιτιολογίες για τη σιδηροπενική αναιμία ήταν γαστρεντερικές νόσοι (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, γαστρίτιδα λόγω Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, κοιλικοκάκη) και βαριά μητρορραγία.

Σε μια προοπτική μελέτη φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής φάσης 2 (1VIT13036), 35 παιδιά σε διάμεση ηλικία 9,8 ετών (εύρος: 1,5-17,5 ετών) υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 2 διαδοχικές κούρτες δόσεις με εφάπαξ δόσεις Ferinject 7,5 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους (n = 16) ή Ferinject 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους (n = 19), σε μέγιστη δόση 750 mg σιδήρου. Η Hb, η φερριτίνη και ο TSAT αυξήθηκαν ανάλογα με τη δόση. Την

ημέρα 35 μετά την ένεση, η μέση αύξηση (SD) της Hb ήταν 1,9 (1,38) g/dl με Ferinject 7,5 mg σιδήρου/kg και 2,8 (1,15) g/dl με Ferinject 15 mg σιδήρου/kg. Βλέπε επίσης την παράγραφο 4.8.

Σε μια προοπτική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη φάσης 3 παράλληλων ομάδων (1VIT17044), η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Ferinject συγκρίθηκαν με τη θεραπεία με σίδηρο από του στόματος. 40 παιδιά σε διάμεση ηλικία 14,5 ετών (εύρος: 1 έως 17 ετών) έλαβαν θεραπεία με 2 δόσεις Ferinject 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους σε διάστημα 7 ημερών (μέγιστη εφάπαξ δόση 750 mg) και 39 παιδιά σε διάμεση ηλικία 14,0 ετών (εύρος: 1 έως 17 ετών) με από του στόματος θειικό σίδηρο για 28 ημέρες. Μια παρόμοια αύξηση στην Hb παρατηρήθηκε μετά και από τα δύο, τη θεραπεία με Ferinject και τη θεραπεία με θειικό σίδηρο από του στόματος. Η αύξηση της Hb από την αρχική αξιολόγηση έως την ημέρα 35 (Μέσο LS [95%CI]) ήταν 2,22 [1,69, 2,75] g/dl μετά το Ferinject και 1,92 [1,43, 2,41] g/dl μετά τον θειικό σίδηρο από του στόματος. Συνολικά, το 87,5% των ασθενών στην ομάδα του ενδοφλέβιου σιδήρου πέτυχε αύξηση Hb >1 g/dL στο τέλος της μελέτης. Η αύξηση της φερριτίνης και του TSAT, που χρησιμοποιείται ως παράγοντας μέτρησης αναπλήρωσης των αποθηκών σιδήρου, ήταν υψηλότερη μετά τη θεραπεία με Ferinject σε σύγκριση με τη θεραπεία με θειικό σίδηρο από του στόματος, με αύξηση της φερριτίνης από την αρχική αξιολόγηση έως την ημέρα 35 (Μέσο LS [95%CI]) 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml μετά το Ferinject και 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml μετά τη λήψη θειικού σιδήρου από του στόματος. Η αντίστοιχη αύξηση του TSAT ήταν 24,3 [19,19, 29,41]% και 8,7 [3,70, 13,63]%, αντίστοιχα. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.8.

Παρακολούθηση φερριτίνης μετά από θεραπεία υποκατάστασης

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη μελέτη VIT-IV-CL-008, τα οποία καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα φερριτίνης μειώνονται ταχέως 2-4 εβδομάδες μετά την υποκατάσταση και, εν συνεχεία, πιο αργά. Τα μέσα επίπεδα φερριτίνης δεν μειώθηκαν σε επίπεδα που να δικαιολογούν ενδεχόμενη επανάληψη της θεραπείας στη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης μελέτης 12 εβδομάδων. Συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν βέλτιστο χρονικό σημείο επανεξέτασης φερριτίνης, παρόλο που η αξιολόγηση των επιπέδων φερριτίνης νωρίτερα από 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία υποκατάστασης φαίνεται να είναι πρώιμη. Ως εκ τούτου, συνιστάται περαιτέρω επαναξιολόγηση της φερριτίνης από τον κλινικό ιατρό, βάσει της κατάστασης κάθε ασθενούς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) κατέδειξε ότι ο ⁵⁹Fe και ο ⁵²Fe από το Ferinject απομακρύνονται ταχέως από το αίμα, μεταφέρονται στο μυελό των οστών και εναποτίθενται στο ήπαρ και το σπλήνα.

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης Ferinject 100 ως 1.000 mg σιδήρου σε άτομα με ανεπάρκεια σιδήρου, μέγιστα ολικά επίπεδα σιδήρου ορού 37 μg/ml έως 333 μg/ml επιτυγχάνονται μετά από 15 λεπτά έως 1,21 ώρες, αντιστοίχως. Ο όγκος του κεντρικού διαμερίσματος εμφάνισε καλή αντιστοιχία με τον όγκο του πλάσματος (περίπου 3 λίτρα).

Αποβολή

Ο σίδηρος που χορηγήθηκε με ένεση ή με έγχυση απομακρύνθηκε ταχέως από το πλάσμα, ο τελικός χρόνος ημιζωής κυμάνθηκε από 7 έως 12 ώρες και ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) από 11 έως 18 ώρες. Η νεφρική αποβολή του σιδήρου ήταν αμελητέα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Ferinject σε δόση 15 mg σιδήρου/kg ήταν παρόμοιες με εκείνες για τους ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου. Ο σίδηρος ορού αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση μετά από εφάπαξ δόση 7,5 mg σιδήρου/kg ή 15 mg σιδήρου/kg. Μετά από μια εφάπαξ δόση Ferinject 15 mg σιδήρου/kg σωματικού βάρους (μέγιστο 750 mg), μετρήθηκαν μέσες μέγιστες τιμές ολικού σιδήρου στον ορό 310 μg/ml μετά από 1,12 ώρες. Ο

τελικός όρος ημιζωής ήταν 9,8 ώρες και ο όγκος κατανομής που εκτιμήθηκαν από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού ήταν 0,42 έως 3,14 l. Με βάση προσομοιώσεις βασισμένες σε μοντέλα, οι παιδιατρικοί ασθενείς είχαν την τάση να έχουν χαμηλότερη συστηματική έκθεση (χαμηλότερη τιμή AUC_{0-72h}) σε σύγκριση με τους ενήλικες (διάμεσος ανά ομάδα ηλικιών: 3.340 μg×h/mL (1 έως 2 ετών), 4.110 μg×h/mL (3 έως 12 ετών), 4.740 μg×h/mL (13 έως 17 ετών), 8.864 μg×h/mL (ενήλικες)).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας. Προ-κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο σίδηρος που απελευθερώνεται από το Ferinject όντως διαπερνά το φραγμό του πλακούντα και απεκκρίνεται στο γάλα σε περιορισμένες, ελεγχόμενες ποσότητες. Σε μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με τη χρήση κουνελιών με φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου, το Ferinject συσχετίστηκε με ελάσσονες σκελετικές ανωμαλίες στο έμβρυο. Σε μία μελέτη σε αρουραίους, δεν διαπιστώθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ούτε των αρσενικών ούτε των θηλυκών ζώων. Δεν έχουν διενεργηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της πιθανότητας καρκινογόνου δράσης του Ferinject. Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη αλλεργικής ή ανοσοτοξικής δυνατότητας. Μια ελεγχόμενη *in-vivo* δοκιμασία κατάδειξε ότι δεν υπήρξε διασταυρούμενη αντιδραστικότητα του Ferinject με αντισώματα αντι-δεξτράνης. Δεν παρατηρήθηκε τοπικός ερεθισμός ή δυσανεξία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Η συμβατότητα με άλλους περιέκτες εκτός αυτών που είναι κατασκευασμένοι από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο και γυαλί είναι άγνωστη.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του προϊόντος όπως συσκευάζεται για πώληση:

4 χρόνια.

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη:

Από μικροβιολογικής άποψης, τα σκευάσματα για παρεντερική χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Η χορήγηση του προϊόντος πρέπει να πραγματοποιείται υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 7 ημέρες, στους 30 °C.

Διάρκεια ζωής σε περιέκτες πολυαιθυλενίου και πολυπροπυλενίου μετά την αραίωση με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% m/V:

Από μικροβιολογικής άποψης, τα σκευάσματα για παρεντερική χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την αραίωσή τους με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% m/V.

Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 72 ώρες στους 30 °C σε συγκεντρώσεις 2 mg/ml και 5 mg/ml.

Διάρκεια ζωής σε σύριγγα πολυπροπυλενίου (χωρίς αραίωση):

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση, πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 72 ώρες στους 30 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση ή το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ferinject διατίθεται σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστικό, από βρωμοβουτύλιο) και καπάκι αλουμινίου το οποίο περιέχει:

- 2 ml διασποράς. Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 ή 5 φιαλιδίων.
- 10 ml διασποράς. Μεγέθη συσκευασίας: 1, 2 ή 5 φιαλιδίων.
- 20 ml διασποράς. Μεγέθη συσκευασίας: 1 φιαλιδίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Εξετάστε οπτικά τα φιαλίδια πριν από τη χρήση για να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν ιζήματα και φθορές. Χρησιμοποιήστε μόνο εκείνα που περιέχουν ομοιογενή διασπορά χωρίς ιζήματα.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση ή το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Κάθε φιαλίδιο Ferinject προορίζεται για μία μόνο χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το Ferinject πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% m/V. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα ενδοφλέβια διαλύματα αραίωσης και θεραπευτικοί παράγοντες, καθότι υπάρχει πιθανότητα δημιουργίας ιζήματος ή/και αλληλεπίδρασης. Για οδηγίες αραίωσης, βλέπε παράγραφο 4.2.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 28250/24-4-2015
Κύπρος: 20795

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: Ελλάδα: 15.07.2008
Κύπρος: 21.10.2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: Ελλάδα: 24.04.2015
Κύπρος: 12.07.2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα: 08 Ιανουαρίου 2026
Κύπρος: 11 Μαρτίου 2026