

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ferinject 50 mg/ml injekční/infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml disperze obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 50 mg železa.

Jedna injekční lahvička o obsahu 2 ml obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 100 mg železa.

Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 500 mg železa.

Jedna injekční lahvička o obsahu 20 ml obsahuje carboxymaltosum ferricum odpovídající 1000 mg železa.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml disperze obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodíku, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní disperze. Tmavě hnědý neprůhledný vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ferinject je indikován k léčbě deficitu železa, pokud (viz bod 5.1):

- jsou perorální přípravky neúčinné,
- nemohou být perorální přípravky používány,
- existuje klinická potřeba rychlého přísunu železa.

Diagnóza nedostatku železa musí být stanovena na základě laboratorních vyšetření.

4.2 Dávkování a způsob podání

U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersensitivity během každého podání přípravku Ferinject a následně po něm.

Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkování přípravku Ferinject vyžaduje následující kroky:

- [1] stanovení individuální potřeby železa,
- [2] výpočet a podání dávek železa a
- [3] vyhodnocení po doplnění železa.

Tyto kroky jsou popsány níže:

Krok 1: Stanovení potřeby železa

Individuální potřeba doplnění železa pomocí prostředku Ferinject se stanovuje na základě tělesné hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobinu (Hb). Stanovení celkové potřeby železa viz Tabulka 1. K doplnění celkové potřeby železa mohou být zapotřebí 2 dávky, viz maximální jednotlivé dávky železa v kroku 2.

Nedostatek železa musí být potvrzen laboratorními testy, jak je uvedeno v bodu 4.1.

Tabulka 1: Stanovení celkové potřeby železa

Hb		Tělesná hmotnost pacienta		
g/dl	mmol/l	pod 35 kg	35 kg až <70 kg	70 kg a více
<10	<6,2	30 mg/kg tělesné hmotnosti	1 500 mg	2 000 mg
10 až <14	6,2 až <8,7	15 mg/kg tělesné hmotnosti	1 000 mg	1 500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg tělesné hmotnosti	500 mg	500 mg

Krok 2: Výpočet a podávání maximálních jednotlivých dávek železa

Při podávání příslušných dávek přípravku Ferinject na základě stanovené celkové potřeby železa je nutné vzít v úvahu následující:

Dospělí a dospívající ve věku 14 let a více

Při jednom podání přípravku Ferinject by dávka neměla být vyšší než:

- 15 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní injekce) nebo 20 mg železa na kg tělesné hmotnosti (intravenózní infuze)
- 1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject)

Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 1 000 mg železa (20 ml přípravku Ferinject) za týden. Pokud je celková potřeba železa vyšší, dodatečná dávka má být podána s odstupem minimálně 7 dnů od první dávky.

Děti a dospívající ve věku 1 roku až 13 let

Při jednom podání přípravku Ferinject by dávka neměla být vyšší než:

- 15 mg železa na kg tělesné hmotnosti
- 750 mg železa (15 ml přípravku Ferinject)

Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferinject je 750 mg železa (15 ml přípravku Ferinject) za týden. Pokud je celková potřeba železa vyšší, dodatečná dávka má být podána s odstupem minimálně 7 dnů od první dávky.

Krok 3: Vyhodnocení po doplnění železa

Vyhodnocení by měl lékař provádět podle stavu konkrétního pacienta. Hladina hemoglobinu by měla být znovu vyhodnocena minimálně 4 týdny po posledním podání přípravku Ferinject,

aby byl dostatek času na erytropoézu a využití železa. V případě, že je u pacienta nutné pokračovat v doplnění železa, je nutné potřebu železa znovu spočítat (viz krok 1).

Děti mladší 1 roku

Bezpečnost a účinnost přípravku Ferinject u dětí mladších 1 roku nebyly zkoumány. Z toho důvodu není doporučeno používat přípravek Ferinject u dětí v této věkové kategorii.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin závislí na hemodialýze

U dospělých a dospívajících pacientů ve věku 14 let a více s chronickým onemocněním ledvin závislých na hemodialýze by neměla být překročena maximální denní dávka 200 mg železa (viz také bod 4.4).

U dětí ve věku 1 roku až 13 let s chronickým onemocněním ledvin vyžadujících hemodialýzu nebyly účinnost a bezpečnost přípravku Ferinject zkoumány. Z toho důvodu není doporučeno používat přípravek Ferinject u dětí ve věku 1 roku až 13 let s chronickým onemocněním ledvin vyžadujících hemodialýzu.

Způsob podání

Přípravek Ferinject musí být podáván pouze intravenózní cestou:

- injekcí nebo
- infuzí, nebo
- během hemodialýzy neředěný přímo do žilní větve dialyzátoru

Ferinject nesmí být podán subkutánní nebo intramuskulární cestou.

Intravenózní injekce

Ferinject lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěné disperze. Maximální jednotlivá dávka u dospělých a dospívajících ve věku 14 let a více je 15 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. U dětí ve věku 1 roku až 13 let je maximální jednotlivá dávka 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 750 mg železa. Rychlosti podávání uvádí tabulka 2:

Tabulka 2: Rychlost podávání intravenózních injekcí přípravku Ferinject

Požadované množství přípravku Ferinject	Ekvivalentní dávka železa	Rychlost podávání / minimální doba podávání
2 až 4 ml	100 až 200 mg	Není předepsána minimální doba
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 mg železa/min
>10 až 20 ml	>500 až 1 000 mg	15 minut

Intravenózní infuze

Přípravek Ferinject lze podávat intravenózní infuzí. V takovém případě musí být zředěn. Maximální jednotlivá dávka u dospělých a dospívajících ve věku 14 let a více je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 1 000 mg železa. U dětí ve věku 1 roku až 13 let je maximální jednotlivá dávka 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti, ale neměla by překročit 750 mg železa.

Pro infuze je přípravek Ferinject nutné ředit pouze sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného (viz tabulka 3). Poznámka: Kvůli stabilitě neřed'te přípravek Ferinject na nižší koncentrace než 2 mg železa/ml (nezahrnuje objem disperze carboxymaltosum ferricum). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Tabulka 3: Schéma ředění přípravku Ferinject pro intravenózní infuzi

Požadované množství přípravku Ferinject	Ekvivalentní dávka železa	Maximální množství sterilního 0,9% (m/V) roztoku chloridu sodného	Minimální doba podávání
2 až 4 ml	100 až 200 mg	50 ml	Není předepsána minimální doba
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 ml	6 minut
>10 až 20 ml	>500 až 1 000 mg	250 ml	15 minut

4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku Ferinject je kontraindikováno v případech:

- hypersenzitivity na léčivou látku, na přípravek Ferinject nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- známé závažné hypersenzitivity na jiné parenterální přípravky s obsahem železa,
- anémie, která není způsobena deficitem železa, např. jiné mikrocytární anémie,
- prokázaného nadbytku železa nebo při poruchách využití železa.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se rozvinuly do podoby Kounisova syndromu (akutní alergický spasmus koronárních arterií, který může vyústit v infarkt myokardu, viz bod 4.8).

U pacientů se známými alergiemi včetně pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko vyšší.

Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida).

Přípravek Ferinject může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků minimálně po dobu 30 minut po každém podání přípravku Ferinject. Pokud se během podávání objeví hypersenzitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1 000. Doplňková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby.

Hypofosfatemická osteomalacie

Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jež vyžadovaly léčebné zákroky včetně chirurgických. Pacienty je zapotřebí poučit, aby vyhledali lékaře, pokud zaznamenají zhoršující se únavu s bolestmi svalů nebo kostí. U pacientů, kteří tento přípravek dostávají opakovaně ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě, a u pacientů s rizikovými faktory hypofosfatemie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatemie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železitým komplexem karboxymaltózy.

Porucha funkce jater nebo ledvin

U pacientů s poruchou jater by mělo být parenterální železo podáváno pouze po pečlivém posouzení rizika a přínosu. Od parenterálního podání železa bychom měli upustit u pacientů s takovou poruchou jater, kde předávkování železem může situaci zhoršit, zvláště u porfyria cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivé monitorování hladiny železa, aby se zabránilo předávkování železem.

K dispozici nejsou žádné bezpečnostní údaje o jednorázovém podání více než 200 mg železa pacientům s chronickým onemocněním ledvin a závislým na hemodialýze.

Infekce

Parenterální železo musí být používáno obezřetně v případě akutní nebo chronické infekce, astmatu, ekzému nebo atopických alergií. U pacientů s probíhající bakteriemií se doporučuje léčbu přípravkem Ferinject ukončit. Proto je u pacientů s chronickou infekcí nutné provést posouzení přínosu a rizika a vzít přitom v úvahu potlačení tvorby červených krvinek.

Extravazace

Při podávání přípravku Ferinject je třeba dbát opatrnosti a vyvarovat se paravenózního úniku. Paravenózní únik přípravku Ferinject v místě podání může vést k podráždění kůže a možnému dlouhodobému hnědému zbarvení v místě podání. V případě paravenózního úniku musí být podávání přípravku Ferinject okamžitě ukončeno.

Pomocné látky

Přípravek Ferinject obsahuje až 5,5 mg (0,24 mmol) sodíku v jednom ml neředěné disperze, což odpovídá 0,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při souběžném podávání s parenterálními přípravky obsahujícími železo je absorpce orálně podávaného železa snížena. Pokud je to nutné, mělo by být perorální podávání železa zahájeno nejdříve 5 dní po posledním podání přípravku Ferinject.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podání přípravku Ferinject těhotným ženám jsou omezené (viz bod 5.1). Pro podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

Deficit železa v prvním trimestru těhotenství lze v řadě případů léčit perorálním podáváním. Léčba přípravkem Ferinject smí být použita během druhého a třetího trimestru, pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod.

Po parenterálním podání železa se může vyskytnout fetální bradykardie. Ve většině případů je přechodná a vzniká v důsledku hypersenzitivní reakce u matky. V průběhu intravenózního podávání parenterálního železa těhotným ženám je nutné nenarozené dítě pečlivě monitorovat.

Na základě dat ze studií na zvířatech lze předpokládat, že železo uvolněné z přípravku Ferinject může přestoupit placentární bariéru a že jeho použití během těhotenství může ovlivnit vývoj skeletu plodu (viz bod 5.3).

Kojení

Klinické studie ukázaly, že přestup železa z přípravku Ferinject do mateřského mléka byl zanedbatelný ($\leq 1\%$). Na základě omezených dat získaných od kojících žen je nepravděpodobné, že Ferinject představuje riziko pro kojené dítě.

Fertilita

Údaje o vlivu přípravku Ferinject na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Experimentální podávání přípravku zvířatům nemělo na fertilitu vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by Ferinject snížil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky léčivého přípravku (ADR) nahlášené v průběhu klinických studií, při kterých byl přípravek Ferinject podán > 9 000 subjektům (včetně >100 dětí a dospívajících ve věku 1 roku až 17 let), a také ty, které byly hlášeny v rámci postmarketingového sledování (podrobnosti viz vysvětlivky k tabulce).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je nevolnost (vyskytuje se u 3,2 % subjektů), následuje reakce v místě injekce/infuze, hypofosfatémie, bolest hlavy, zrudnutí, závrať a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté nebo vzácné. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Více podrobností viz bod 4.4.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky léčivého přípravku pozorované během klinických studií a postmarketingového sledování

Třídy orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Frekvence „není známo“⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypofosfatémie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě	Dysgeuzie, parestezie		Ztráta vědomí ⁽¹⁾
Psychiatrické poruchy			Úzkost ⁽²⁾	
Srdeční poruchy		Tachykardie		Kounisův syndrom ⁽¹⁾
Cévní poruchy	Zrudnutí, hypertenze	Hypotenze	Presynkopa ⁽²⁾ , synkopa ⁽²⁾ , flebitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Bronchospasmus ⁽²⁾	
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Bolest břicha, zvracení, zácpa, průjem, dyspepsie	Nadýmání	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka ⁽³⁾ , svědění, kopřivka, erytém	Angioedém ⁽²⁾ , vzdálená změna zbarvení kůže ⁽²⁾ , bledost ⁽²⁾	Edém obličeje ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie, bolest v končetině, bolest zad, svalové křeče		Hypofosfatemická osteomalacie ⁽¹⁾
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce/infuze ⁽⁴⁾	Pyrexie, únava, zimnice, bolest na hrudi, periferní edém, malátnost	Chřipce podobné onemocnění (které může propuknout během několika hodin až dní) ⁽²⁾	
Vyšetření		Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi		

1 ADR byl hlášen výhradně v rámci postmarketingového sledování, odhadován jako vzácný.

2 ADR hlášený v rámci postmarketingového sledování, který je pozorován také při klinických studiích.

- 3 Zahrnuje následující preferované pojmy: vyrážka (výskyt jednotlivého ADR byl stanovený jako méně častý) a erytematózní, generalizovaná, makulární, makulo-papulární a svědící vyrážka (výskyt všech jednotlivých ADR byl stanovený jako vzácný).
- 4 Zahrnuje mimo jiné následující preferované pojmy: bolest, hematom, změna barvy, extravazace, podráždění, reakce v místě injekce/infuze (výskyt všech jednotlivých ADR byl stanovený jako méně častý) a parestézie v místě injekce/infuze (výskyt jednotlivého ADR byl stanovený jako vzácný).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u dětí a dospívajících ve věku 1 roku až 17 let je srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Přípravek Ferinject byl podáván 110 pediatrickým pacientům v 7 klinických studiích. Nebyly hlášeny žádné závažné ADR. Hlášené nezávažné ADR zahrnovaly hypofosfatémii (n = 5), kopřivku (n = 5), reakce v místě injekce/infuze (n = 4), bolest břicha (n = 2), zrudnutí (n = 2), bolest hlavy (n = 2), pyrexii (n = 2), zvýšení hladin jaterních enzymů (n = 2) a vyrážku (n = 2). Zácpa, gastritida, hypertenze, svědění a žízeň byly hlášeny jen jednou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Podávání přípravku Ferinject v množství překračujícím množství aktuálně potřebné ke korekci deficitu železa může vést k akumulaci železa v zásobních místech těla, což může způsobit hemosiderózu. Monitorování parametrů železa, jako je například sérový feritin a saturace transferinu (TSAT), může napomoci při rozpoznání akumulace železa. Dojde-li k hromadění železa, postupujte při léčbě podle standardních léčebných postupů, např. zvažte podávání chelátoru železa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trojmocné železo, parenterální přípravek, ATC kód: B03AC

Injekční/infuzní disperze přípravku Ferinject je komplex železa ve formě koloidního roztoku železité karboxymaltózy.

Účelem tohoto komplexu je regulovaným způsobem zajistit železo využitelné pro transportní a zásobní proteiny pro železo (transferin, resp. feritin) v těle.

Využití železa ⁵⁹Fe červenými krvinkami u radioaktivně značeného přípravku Ferinject se za 24 dnů od podání pohybovalo v rozmezí od 91 % do 99 % u subjektů s deficitem železa a od 61 % do 84 % u subjektů s renální anémií.

Léčba přípravkem Ferinject vedla ke zvýšení počtu retikulocytů, hladin feritinu v krevním séru a saturace transferinu (TSAT) na hodnoty v normálním rozmezí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Ferinject byla zkoumána v různých terapeutických oblastech vyžadujících ke korekci deficitu železa jeho intravenózní aplikaci. Hlavní studie jsou podrobněji popsány níže.

Kardiologie

Chronické srdeční selhání

Studie CONFIRM-HF byla dvojitě zaslepená, randomizovaná dvojramenná studie srovnávající přípravek Ferinject (n = 150) vs. placebo (n = 151) u subjektů s chronickým srdečním selháním a deficitem železa po dobu léčby 52 týdnů. V 1. den a v 6. týdnu (korekční fáze) dostaly subjekty buď přípravek Ferinject podle zjednodušeného dávkovacího schématu na základě výchozí hodnoty Hb a tělesné hmotnosti při screeningu (viz bod 4.2), placebo, nebo žádnou dávku. Ve 12., 24. a 36. týdnu (udržovací fáze) dostaly subjekty přípravek Ferinject (500 mg železa) nebo placebo, pokud byla hladina feritinu v séru <100 ng/ml nebo 100 až 300 ng/ml s TSAT <20 %. Přínos léčby přípravkem Ferinject vs. placebem byl demonstrován primárním cílovým ukazatelem účinnosti – změnou v 6minutovém testu chůze (6MWT) do 24. týdne oproti výchozímu stavu (33 ± 11 metrů, $p = 0,002$). Tento účinek během studie přetrvával do 52. týdne (36 ± 11 metrů, $p < 0,001$).

Studie EFFECT-HF byla otevřená (se zaslepeným hodnocením cílového parametru), randomizovaná, dvouramenná studie srovnávající přípravek Ferinject (n = 86) se standardní léčbou (n = 86) u subjektů s chronickým srdečním selháním a deficitem železa po dobu léčby 24 týdnů. První den a v 6. týdnu (korekční fáze) byl subjektům podán buď přípravek Ferinject podle zjednodušeného dávkovacího schématu na základě výchozí hodnoty Hb a tělesné hmotnosti při screeningu (viz bod 4.2), nebo standardní léčba. Ve 12. týdnu (udržovací fáze) byl subjektům podán přípravek Ferinject (500 mg železa) nebo standardní léčba, pokud byla hladina feritinu v séru <100 ng/ml nebo 100 až 300 ng/ml a TSAT <20 %. Přínos léčby přípravkem Ferinject vs. standardní léčby byl prokázán primárním cílovým ukazatelem účinnosti, změnou ve VO_2 do 24. týdne oproti výchozímu stavu (průměrná hodnota LS $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrologie

Chronické onemocnění ledvin se závislostí na hemodialýze

V případě studie VIT-IV-CL-015 se jednalo o otevřenou, randomizovanou studii s paralelními skupinami, která porovnávala přípravek Ferinject (n = 97) s komplexem železa-sacharózy (n = 86) u subjektů s anémií způsobenou deficitem železa, které podstupovaly hemodialýzu. Subjektům byl podáván přípravek Ferinject nebo komplex železa-sacharózy 2–3krát týdně v jednotlivých dávkách 200 mg železa přímo do dialyzátoru, dokud nebylo dosaženo individuálně vypočtené kumulativní dávky železa (střední kumulativní dávka železa v podobě přípravku Ferinject: 1 700 mg). Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo procento subjektů, u kterých bylo za 4 týdny od počátku studie dosaženo zvýšení Hb o $\geq 1,0$ g/dl. Za 4 týdny od počátku studie byla reakce (tzn. zvýšení Hb o $\geq 1,0$ g/dl) na léčbu přípravkem Ferinject zaznamenána u 44,1 % pacientů oproti 35,3 % pacientů léčených komplexem železa-sacharózy ($p = 0,2254$).

Chronické onemocnění ledvin bez závislosti na dialýze

V případě studie 1VIT04004 se jednalo o otevřenou, randomizovanou, aktivně kontrolovanou studii vyhodnocující bezpečnost a účinnost přípravku Ferinject (n = 147) oproti perorálně podávanému železu (n = 103). Subjektům ve skupině, které byl podáván přípravek Ferinject, bylo podáno 1 000 mg železa na počátku studie a 500 mg železa 14. a 28. den, jestliže při příslušných návštěvách byla saturace transferinu (TSAT) <30 % a hladina feritinu v séru <500 ng/ml. Subjektům ve skupině, která železo užívala perorálně, bylo podáváno 65 mg železa ve formě síranu železnatého třikrát denně, a to od počátku studie do 56. dne. Subjekty byly sledovány do 56. dne. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti bylo procento subjektů, u kterých bylo kdykoli mezi počátkem a koncem studie nebo dobou intervence dosaženo zvýšení Hb o $\geq 1,0$ g/dl. Toho bylo dosaženo u 60,54 % subjektů, kterým byl podáván přípravek Ferinject, oproti 34,7 % subjektů ze skupiny užívající železo perorálně ($p < 0,001$). Změna střední hodnoty hemoglobinu byla k 56. dnu/konci studie 1,0 g/dl ve skupině subjektů, kterým byl podáván přípravek Ferinject, a 0,7 g/dl ve skupině užívající železo perorálně ($p = 0,034$ a 95% interval spolehlivosti: 0,0 až 0,7).

Zánětlivé onemocnění střev

V případě studie VIT-IV-CL -008 se jednalo o randomizovanou, otevřenou studii, která porovnávala účinnost přípravku Ferinject oproti perorálně podávanému síranu železnatému při zmírňování anémie způsobené deficitem železa u subjektů se zánětlivým onemocněním střev. Subjektům byl podáván buď přípravek Ferinject (n = 111) v jednotlivých dávkách až 1 000 mg železa jednou týdně, dokud nebylo dosaženo individuálně vypočtené dávky železa (podle Ganzoniho rovnice) (střední kumulativní dávka železa: 1 490 mg), nebo 100 mg železa ve formě síranu železnatého (n = 49) dvakrát denně po dobu 12 týdnů. U subjektů, kterým byl podáván přípravek Ferinject, bylo zaznamenáno zvýšení střední hodnoty Hb od počátku studie do 12. týdne o 3,83 g/dl, což bylo noninferiorní vůči subjektům užívajícím 12 týdnů dvakrát denně síran železnatý (3,75 g/dl, p = 0,8016).

V případě studie FER-IBD-07-COR se jednalo o randomizovanou, otevřenou studii porovávající účinnost přípravku Ferinject oproti komplexu železa-sacharózy u subjektů se zánětlivým onemocněním střev s remitujícím nebo mírným průběhem. Subjektům, kterým byl podáván přípravek Ferinject, byl tento přípravek podáván podle zjednodušeného dávkovacího schématu vycházejícího z hodnoty Hb a tělesné hmotnosti na počátku studie (viz bod 4.2), a to v jednotlivých dávkách až 1 000 mg železa, zatímco subjektům, které užívaly komplex železa-sacharózy, byly dávky individuálně vypočteny pomocí Ganzoniho rovnice a podávány po 200 mg železa, dokud nebylo dosaženo kumulativní dávky železa. Subjekty byly sledovány po dobu 12 týdnů. Ve 12. týdně byla reakce (tzn. zvýšení Hb o ≥ 2 g/dl) zaznamenána u 65,8 % subjektů, kterým byl podáván přípravek Ferinject (n = 240, střední kumulativní dávka železa: 1 414 mg), oproti 53,6 % subjektů užívajících komplex železa-sacharózy (n = 235, střední kumulativní dávka: 1 207 mg, p = 0,004). 83,8 % subjektů léčených přípravkem Ferinject oproti 75,9 % subjektů léčených komplexem železa-sacharózy dosáhlo ve 12. týdnu zvýšení Hb ≥ 2 g/dl nebo mělo Hb v rozmezí normálních hodnot (p = 0,019).

Zdraví žen

Po porodu

V případě studie VIT-IV-CL-009 se jednalo o randomizovanou, otevřenou, noninferiorní studii porovávající účinnost přípravku Ferinject (n = 227) se síranem železnatým (n = 117) u žen trpících poporodní anémií. Subjektům byl podáván přípravek Ferinject v jednotlivých dávkách až 1 000 mg železa, dokud nebylo dosaženo individuálně vypočtené kumulativní dávky železa (podle Ganzoniho rovnice), nebo 100 mg železa v podobě perorálního síranu železnatého, a to dvakrát denně po dobu 12 týdnů. Subjekty byly sledovány po dobu 12 týdnů. Změna střední hodnoty Hb od počátku studie do 12. týdne byla 3,37 g/dl ve skupině, které byl podáván přípravek Ferinject (n = 179, střední kumulativní dávka železa: 1 347 mg), oproti 3,29 g/dl ve skupině užívající síran železnatý (n = 89), což je projevem noninferiority mezi těmito druhy léčby.

Těhotenství

Intravenózní léky obsahující železo nemají být použity během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Léčba přípravkem Ferinject smí být použita během druhého a třetího trimestru těhotenství, pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod, viz bod 4.6.

Omezené údaje vztahující se k bezpečnosti u těhotných žen jsou k dispozici ze studie FER-ASAP-2009-01, randomizované, otevřené studie srovnávající přípravek Ferinject (n = 121) vs. perorální síran železnatý (n = 115) u těhotných žen ve druhém a třetím trimestru těhotenství s anémií způsobenou deficitem železa po dobu léčby 12 týdnů. Subjekty dostávaly přípravek v kumulativních dávkách 1 000 mg nebo 1 500 mg železa (průměrná kumulativní dávka: 1 029 mg železa) na základě hodnoty Hb a tělesné hmotnosti při screeningu, nebo 100 mg železa v perorální formě dvakrát denně po dobu 12 týdnů. Incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou byla mezi ženami léčenými přípravkem Ferinject a léčenými perorálním železem podobná (11,4 % ve skupině s přípravkem Ferinject; 15,3 % ve skupině

s perorálním železem). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou byly nauzea, bolest horní poloviny břicha a bolest hlavy. Apgar skóre novorozenců a také jejich parametry železa byly mezi léčebnými skupinami podobné.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 14 let a více byli zahrnuti ve 4 studiích s dospělými subjekty. Navíc byly provedeny pediatrické studie s dětmi a dospívajícími ve věku 1 roku až 17 let s anémií způsobenou deficitem železa. Nejčastějšími etiologiemi anémie způsobené deficitem železa byla gastrointestinální onemocnění (např. zánětlivé střevní onemocnění, gastritida vyvolaná *Helicobacter pylori*, celiakie) a těžké děložní krvácení.

V prospektivní farmakokinetické/farmakodynamické studii fáze 2 (1VIT13036) bylo 35 dětí s mediánem věku 9,8 roku (rozmezí: 1,5–17,5 roku) léčeno ve 2 po sobě následujících dávkových kohortách s jednotlivou dávkou přípravku Ferinject 7,5 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti (n = 16) nebo 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti (n = 19), s maximální dávkou 750 mg železa. Hb, ferritin a TSAT se zvyšovaly v závislosti na dávce. V 35. den od injekce bylo průměrné (SD) zvýšení Hb 1,9 (1,38) g/dl s dávkou přípravku Ferinject 7,5 mg železa na kilogram a 2,8 (1,15) g/dl s dávkou přípravku Ferinject 15 mg železa na kilogram. Viz také bod 4.8.

V prospektivní otevřené studii s paralelními skupinami fáze 3 (1VIT17044) byly porovnávány účinnost a bezpečnost přípravku Ferinject s perorální terapií železem. 40 dětí s mediánem věku 14,5 roku (rozmezí: 1 až 17 let) bylo léčeno 2 dávkami přípravku Ferinject 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti se 7denním odstupem (maximální jednotlivá dávka 750 mg) a 39 dětí s mediánem věku 14,0 roku (rozmezí: 1 až 17 let) bylo léčeno perorálním sáranem železnatým po dobu 28 dnů. Vzestup Hb byl podobný u léčby přípravkem Ferinject i u perorálního sáranu železnatého. Zvýšení Hb od zahájení léčby do 35. dne (průměrná hodnota LS [95% interval spolehlivosti]) byla 2,22 [1,69; 2,75] g/dl po přípravku Ferinject a 1,92 [1,43; 2,41] g/dl po perorálním sáranu železnatém. Celkově 87,5 % pacientů ve skupině s intravenózní suplementací dosáhlo zvýšení Hb >1 g/dl. Zvýšení ferritinu a TSAT, které slouží jako ukazatele doplnění zásob železa, bylo vyšší při léčbě přípravkem Ferinject ve srovnání s perorální léčbou sáranem železnatým – zvýšení ferritinu od zahájení léčby do 35. dne (průměrná hodnota LS [95% interval spolehlivosti]) bylo 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml po přípravku Ferinject a 11,0 [–15,62; 37,65] ng/ml po perorálním sáranu železnatém. Odpovídající vzestup TSAT byl 24,3 % [19,19; 29,41], respektive 8,7 % [3,70; 13,63]. Viz také bod 4.8.

Sledování ferritinu po substituční terapii

K dispozici jsou omezené údaje ze studie VIT-IV-CL-008, které prokazují, že hladina ferritinu po substituci 2–4 týdny rychle klesá a pokles se potom zpomalí. Během 12 týdnů sledování ve studii neklesla hladina ferritinu na úroveň, kdy by bylo nutné zvažovat přeléčení. Dostupné údaje tedy jasně neurčují optimální dobu pro opakované testování ferritinu, i když hodnocení hladiny ferritinu dříve než 4 týdny po substituční terapii se zdá být předčasné. Je tedy doporučeno, aby lékař prováděl další vyhodnocení hladiny ferritinu podle stavu konkrétního pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Pozitronová emisní tomografie prokázala, že ⁵⁹Fe a ⁵²Fe z přípravku Ferinject bylo rychle eliminováno z krve, přeneseno do kostní dřeně a deponováno v játrech a slezině. Po podání jednorázové dávky přípravku Ferinject v množství odpovídajícím 100 až 1 000 mg železa subjektům s deficitem železa bylo dosaženo maximálních celkových hladin železa v séru 37 µg/ml až 333 µg/ml po 15 minutách až 1,21 hodině, v daném pořadí. Objem centrálního kompartmentu dobře koreluje s plazmatickým objemem (přibližně 3 litry).

Eliminace

Železo podané injekcí nebo infuzí bylo rychle vyloučeno z plazmy, terminální poločas se pohyboval v rozmezí od 7 do 12 hodin, mean residence time (MRT) byla 11 až 18 hodin. Renální eliminace železa byla zanedbatelná.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Ferinject v dávce 15 mg železa na kilogram byly podobné jako u dospělých pacientů s deficitem železa. Hladina železa v séru se po jednotlivé dávce 7,5 mg železa na kilogram či 15 mg železa na kilogram zvýšila úměrně dané dávce. Po jednotlivé dávce přípravku Ferinject 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti (maximum 750 mg) byly průměrné maximální hladiny celkového železa stanovené po 1,12 hodiny 310 µg/ml. Terminální poločas byl 9,8 hodiny a distribuční objem odhadnutý pomocí analýzy populační farmakokinetiky byl 0,42 až 3,14 l. Na základě modelových simulací měly pediatrické subjekty tendenci k nižší systémové expozici (nižší AUC_{0-72h}) ve srovnání s dospělými (medián pro dané věkové skupiny: 3 340 µg×h/ml (1 až 2 roky), 4 110 µg×h/ml (3 až 12 let), 4 740 µg×h/ml (13 až 17 let), 8 864 µg×h/ml (dospělí)).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Na základě předklinických studií lze předpokládat, že železo uvolněné z přípravku Ferinject přestupuje placentární bariéru a je vylučováno do mléka v omezeném množství. Ve studiích reprodukční toxicity s použitím králíků byl Ferinject spojen s lehkými skeletálními abnormalitami u plodu. Při testech u potkanů nebyl zjištěn žádný vliv přípravku na plodnost samců ani samic. Pro vyhodnocení kancerogenního potenciálu přípravku Ferinject nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech. Nebyl prokázán žádný alergenní nebo imunotoxický potenciál u přípravku Ferinject. Kontrolované studie *in vivo* neprokázaly žádnou zkříženou reaktivitu přípravku Ferinject s protilátkami proti dextranu. Po intravenózním podávání přípravku nebylo pozorováno místní podráždění nebo nesnášenlivost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.
Kompatibilita s jinými než polypropylenovými, polyetylenovými a skleněnými obaly není známa.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku v prodejním balení:

4 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření obalu:

Z mikrobiologického hlediska mají být přípravky pro parenterální podávání použity okamžitě.

Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Podávání přípravku se musí provádět za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána na 7 dní při teplotě 30 °C.

Doba použitelnosti v polyetylenovém a polypropylenovém obalu po naředění sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného:

Z mikrobiologického hlediska mají být přípravky pro parenterální podávání použity okamžitě po naředění sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného.

Nejsou-li použity okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána na 72 hodin při teplotě 30 °C a při koncentraci 2 mg/ml a 5 mg/ml.

Doba použitelnosti v polypropylenové stříkačce (neředěno):

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána na 72 hodin při teplotě 30 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění nebo prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ferinject je dodáván v injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (bromobutylová pryž) a hliníkovým víčkem, která obsahuje:

2 ml disperze. Velikosti balení po 1, 2 nebo 5 injekčních lahviček.

10 ml disperze. Velikosti balení po 1, 2 nebo 5 injekčních lahviček.

20 ml disperze. Velikosti balení po 1 injekční lahvičce.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím proveďte vizuální kontrolu injekčních lahviček, zda v nich není patrná usazenina nebo nejsou poškozeny. Použijte pouze lahvičky obsahující homogenní disperzi bez usazeniny.

Podmínky uchovávání po naředění nebo prvním otevření léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

Každá injekční lahvička přípravku Ferinject je určena pouze pro jednorázové použití. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ferinject lze mísit pouze se sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného. Nesmí být použity žádné jiné intravenózní ředící roztoky ani léčivé přípravky, protože existuje možnost precipitace nebo interakce. Pro pokyny týkající se ředění si přečtěte bod 4.2.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

12/747/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 12. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 10. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2024