

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferinject 50 mg fer/ml dispersie injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de dispersie conține carboximaltoză ferică care corespunde la 50 mg de fer.

Fiecare flacon de 2 ml conține carboximaltoză ferică care corespunde la 100 mg de fer.

Fiecare flacon de 10 ml conține carboximaltoză ferică care corespunde la 500 mg de fer.

Fiecare flacon de 20 ml conține carboximaltoză ferică care corespunde la 1.000 mg de fer.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Un ml de dispersie conține sodiu până la 5,5 mg (0,24 mmol), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă/perfuzabilă.

Soluție apoasă, de culoare brun închis, netransparentă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ferinject este indicat pentru tratamentul carenței de fer când (vezi pct. 5.1):

- preparatele de fer orale nu sunt eficiente.
- preparatele de fer orale nu pot fi utilizate.
- există o necesitate clinică de administrare rapidă de fer.

Diagnosticul de carență de fer trebuie să se bazeze pe analize de laborator.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Monitorizați cu atenție pacienții pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Ferinject.

Ferinject trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare de Ferinject (vezi punctul 4.4).

#### Doze

Dozele de Ferinject urmează o abordare etapizată: [1] determinarea necesarului individual de fer, [2] calcularea și administrarea dozei (dozelor) de fer și [3] efectuarea de evaluări după suplimentarea aportului de fer. Aceste etape sunt descrise mai jos:

## Etapa 1: determinarea necesarului de fer

Necesarul individual pentru restabilirea nivelului de fer cu ajutorul Ferinject se determină pe baza greutății corporale și a nivelului hemoglobinei (Hb) ale pacientului. Pentru determinarea necesarului total de fer, consultați Tabelul 1. Este posibil să fie necesare 2 doze pentru a reface necesarul total de fer. Consultați pasul 2 pentru dozele individuale maxime de fer.

Carența de fer trebuie confirmată de analize de laborator, așa cum este specificat la pct. 4.1.

**Tabelul 1: Determinarea necesarului total de fer**

Hb		Greutatea corporală a pacientului		
g/dl	mmol/l	sub 35 kg	între 35 kg și <70 kg	70 kg și peste
<10	<6,2	30 mg/kg de greutate corporală	1500 mg	2000 mg
10 – <14	6,2 – <8,7	15 mg/kg de greutate corporală	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg de greutate corporală	500 mg	500 mg

## Etapa 2: calcularea și administrarea dozei (dozelor) maxime de fer individuale

În funcție de necesarul total de fer determinat, doza (dozele) corespunzătoare de Ferinject trebuie administrate luându-se în considerare următoarele:

### Adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste

Doza unică de Ferinject administrată nu trebuie să depășească:

- 15 mg de fer/kg de greutate corporală (pentru administrare prin injecție intravenoasă) sau 20 mg de fer/kg de greutate corporală (pentru administrare prin perfuzare intravenoasă)
- 1000 mg de fer (20 ml de Ferinject)

Doza cumulativă maximă recomandată de Ferinject este de 1000 mg de fer (20 ml de Ferinject) pe săptămână. Dacă necesarul total de fer este mai mare, atunci administrarea unei doze suplimentare trebuie să se facă la minimum 7 zile după prima doză.

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani

O singură administrare de Ferinject nu trebuie să depășească:

- 15 mg de fer/kg de greutate corporală
- 750 mg de fer (15 ml de Ferinject)

## Etapa 3: evaluări după restabilirea nivelului de fer

Reevaluarea trebuie efectuată de către clinician în funcție de starea pacientului individual. Nivelul Hb trebuie reevaluat nu mai devreme de 4 săptămâni după ultima administrare de Ferinject pentru a se permite un timp adecvat pentru eritropoieză și utilizarea ferului. În cazul în care pacientul necesită în continuare restabilirea nivelului de fer, necesarul de fer trebuie recalculat (vezi Pasul 1).

## Copii cu vârsta sub 1 an

Eficacitatea și siguranța Ferinject nu au fost investigate la copiii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, Ferinject nu este recomandat pentru utilizare la copiii din această grupă de vârstă.

## Pacienți cu boală cronică de rinichi dependenți de hemodializă

La adulții și adolescenții cu vârsta de 14 ani și peste, care au boală cronică de rinichi și depind de hemodializă, nu trebuie depășită o doză zilnică unică de maximum 200 mg de fer (vezi și pct. 4.4).

La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani cu boală renală cronică care necesită hemodializă, eficacitatea și siguranța Ferinject nu au fost investigate. Prin urmare, Ferinject nu este recomandat pentru utilizare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani cu boală renală cronică care necesită hemodializă.

### Mod de administrare

Ferinject trebuie administrat numai pe cale intravenoasă:

- prin injectare – sau
- prin perfuzare – sau
- în timpul unei ședințe de hemodializă sub formă nediluată, direct în brațul venos al dializorului.

Ferinject nu trebuie administrat pe cale subcutanată sau intramusculară.

### *Injectare intravenoasă*

Ferinject poate fi administrat prin injecție intravenoasă folosindu-se dispersia nediluată. La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, doza unică maximă este de 15 mg de fer/kg de greutate corporală, însă nu trebuie să depășească 1000 mg de fer. La copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani, doza unică maximă este de 15 mg de fer/kg de greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 750 mg de fer. Ratele de administrare sunt cele arătate în Tabelul 2:

**Tabelul 2: Viteza de administrare pentru injectarea intravenoasă de Ferinject**

Volum de Ferinject necesar			Doză de fer echivalentă			Viteză de administrare/Durată minimă de administrare
2	–	4 ml	100	–	200 mg	Fără durată minimă prescrisă
>4	–	10 ml	>200	–	500 mg	100 mg fer/minut
>10	–	20 ml	>500	–	1000 mg	15 minute

### *Perfuzare intravenoasă*

Ferinject poate fi administrat prin perfuzare intravenoasă, caz în care trebuie să fie diluat. La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, doza unică maximă este de 20 mg de fer/kg de greutate corporală, însă nu trebuie să depășească 1000 mg de fer. La copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani, doza unică maximă este de 15 mg de fer/kg de greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 750 mg de fer.

Pentru perfuzare, Ferinject trebuie diluat numai în soluție de clorură de sodiu 0,9% m/V sterilă, așa cum este arătat în Tabelul 3. Notă: din motive de stabilitate, Ferinject nu trebuie diluat la concentrații mai mici de 2 mg de fer/ml (fără a se include volumul dispersiei de carboximaltoză ferică). Pentru instrucțiuni suplimentare privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

**Tabelul 3: Schema de diluare a dispersiei de Ferinject pentru perfuzare intravenoasă**

Volum de Ferinject necesar	Doză de fer echivalentă	Volum maxim de soluție de clorură de sodiu 0,9% m/V sterilă	Durată minimă de administrare
2 – 4 ml	100 – 200 mg	50 ml	Fără durată minimă prescrisă
>4 – 10 ml	>200 – 500 mg	100 ml	6 minute
>10 – 20 ml	>500 – 1000 mg	250 ml	15 minute

### 4.3 Contraindicații

Utilizarea Ferinject este contraindicată în caz de:

- hipersensibilitate la substanța activă, la Ferinject sau la oricare dintre excipienții săi enumerați la punctul 6.1
- hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fer administrate parenteral
- anemie care nu se datorează carenței de fer, de exemplu alte forme de anemie microcitară
- date privind supraîncărcarea cu fer sau tulburări în utilizarea ferului

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Reacții de hipersensibilitate*

Medicamentele cu fer administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice grave și potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de complecși parenterali cu fer administrate anterior fără evenimente. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au evoluat la sindrom Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut, care poate determina infarct miocardic, vezi pct. 4.8).

Riscul este ridicat la pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice.

Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la complecși parenterali cu fer la pacienți cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic sau poliartrită reumatoidă).

Ferinject trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare de Ferinject. Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

#### *Osteomalacie hipofosfatică*

Hipofosfemia simptomatică ce duce la osteomalacie și fracturi care necesită intervenție clinică, inclusiv chirurgie a fost raportată după punerea pe piață. Pacienților trebuie să li se indice să solicite asistență medicală dacă se confruntă cu o agravare a stării de oboseală, mialgii sau dureri la nivelul oaselor. Fosfatul seric trebuie monitorizat la pacienții care primesc mai multe administrări în doze mai mari sau tratament de lungă durată, precum și la pacienții cu factori de risc existenți în legătură cu hipofosfemia. În cazul în care hipofosfemia persistă, tratamentul cu carboximaltoză ferică trebuie reevaluat.

#### *Insuficiență hepatică sau renală*

La pacienții cu disfuncție hepatică, administrarea ferului pe cale parenterală trebuie efectuată numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu. Administrarea ferului pe cale parenterală trebuie evitată la pacienții cu disfuncție hepatică la care supraîncărcarea cu fer este un factor precipitant, în special porfiriya cutanată tardivă (PCT). Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor de fer pentru a evita supraîncărcarea cu fer.

Nu sunt disponibile date privind siguranța pacienților cu boală renală cronică, dependenți de hemodializă, care primesc doze unice mai mari de 200 mg fer.

#### *Infecție*

Ferul administrat parenteral trebuie utilizat cu precauție în caz de infecții acute sau cronice, astm bronșic, eczeme sau alergii atopice. Se recomandă ca tratamentul cu Ferinject să fie oprit la pacienții cu bacteriemie curentă. De aceea, la pacienții cu infecții cronice trebuie evaluat raportul beneficiu/risc, având în vedere supresia eritropoiezei.

#### *Extravazare*

Când se administrează Ferinject este necesară precauție pentru a evita extravazarea paravenoasă. Extravazarea paravenoasă a Ferinject la locul administrării poate conduce la o iritație cutanată și la posibila modificare pe o durată îndelungată a culorii tegumentului în brun la locul de administrare. În cazul extravazării paravenoase, administrarea Ferinject trebuie întreruptă imediat.

#### *Excipienți*

Ferinject conține până la 5,5 mg (0,24 mmol) de sodiu pe ml de dispersie nediluată, echivalent cu 0,3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Absorbția ferului administrat pe cale orală este redusă atunci când se administrează concomitent preparate parenterale care conțin fer. Prin urmare, dacă este necesar, tratamentul oral cu fer nu trebuie început timp de cel puțin 5 zile după ultima administrare a Ferinject.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea de Ferinject la femeile gravide (vezi pct. 5.1). Prin urmare, înainte de utilizarea în timpul sarcinii trebuie efectuată o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu, iar medicamentul Ferinject nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar (vezi punctul 4.4).

Anemia prin deficit de fer apărută în primul trimestru de sarcină poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament oral cu fer. Tratamentul cu Ferinject trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Bradycardia fetală poate să apară în urma administrării de fer parenteral. De obicei, este trecătoare și o consecință a unei reacții de hipersensibilitate la mamă. Copilul nenăscut trebuie monitorizat cu atenție în timpul administrării intravenoase de fer parenteral la gravide.

Datele obținute la animale sugerează faptul că ferul eliberat din Ferinject poate traversa bariera fetoplacentară și că utilizarea sa pe parcursul sarcinii poate influența dezvoltarea scheletului fetal (vezi pct. 5.3).

#### *Alăptarea*

Studiile clinice au arătat că transferul de fer din Ferinject în laptele uman este neglijabil ( $\leq 1\%$ ). Pe baza datelor limitate provenite de la femei care alăptează, este puțin probabil ca Ferinject să reprezinte un risc pentru sugar.

#### *Fertilitatea*

Nu există date privind efectul Ferinject asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea nu a fost afectată ca urmare a tratamentului cu Ferinject (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca Ferinject să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate pe parcursul studiilor clinice în care peste 9.000 de subiecți (inclusiv >100 de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani) au primit Ferinject, precum și pe cele raportate pe baza experienței obținute în urma punerii pe piață (pentru detalii, vezi notele de subsol ale tabelului).

Cea mai frecvent raportată RAM este greața (care apare la 3,2% dintre subiecți), urmată de reacții la locul de injectare/perfuzare, hipofosfatemie, cefalee, bufeuri, amețeală și hipertensiune arterială. Reacțiile la locul de injectare/perfuzare cuprind mai multe RAM, care sunt, în mod individual, fie mai puțin frecvente, fie rare.

RAM cele mai grave sunt reacțiile anafilactice (rare); cazuri de deces au fost raportate. Vezi secțiunea 4.4 pentru detalii suplimentare.

**Tabelul 4: Reacții adverse la medicament observate pe parcursul studiilor clinice și din experiența obținută în urma punerii de piață**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	Frecvența necunoscută <sup>(1)</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Reacții anafilactice	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipofosfatemie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeală	Disgeuzie, parestezie		Pierderea conștienței <sup>(1)</sup>
Tulburări psihice			Anxietate <sup>(2)</sup>	
Tulburări cardiace		Tahicardie		Sindrom Kounis <sup>(1)</sup>
Tulburări vasculare	Bufeuri, hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială	Presincopă <sup>(2)</sup> , sincopă <sup>(2)</sup> , flebită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Bronhospasm <sup>(2)</sup>	
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Durere abdominală, vărsături, constipare, diaree, dispepsie	Flatulență	

<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupție cutanată <sup>(3)</sup> , Prurit, urticarie, eritem	Angioedem <sup>(2)</sup> , decolorare a pielii în alte zone ale corpului decât locul de administrare <sup>(2)</sup> , paloare <sup>(2)</sup>	Edem facial <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie, mialgie, dureri la nivelul extremităților, dorsalgie, spasme musculare		Osteomalacie hipofosfatică <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Reacții la locul injectării/perfuzării <sup>(4)</sup>	Pirexie, oboseală, frisoane, dureri în piept, edem periferic, indispoziție generală	Infecție asemănătoare gripei (al cărei debut poate varia de la câteva ore la mai multe zile) <sup>(2)</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea alaninaminotransferazei, creșterea aspartataminotransferazei, creșterea gamma-glutamilttransferazei, creșterea fosfatazei alcaline din sânge, creșterea lactatdehidrogenazei sanguine,		

1 RAM raportate în mod exclusiv după punerea pe piață, estimate ca fiind rare.

2 RAM raportate după punerea pe piață care sunt observate, de asemenea, în condiții clinice.

3 Include următorii termeni preferați: erupție cutanată (RAM raportată individual determinată ca fiind mai puțin frecventă) și erupție cutanată eritematoasă generalizată, maculară, maculopapulară, pruritică (toate RAM individuale determinate ca fiind rare).

4 Include, fără a se limita la, următorii termeni preferați: durere, hematom, decolorare, extravazare, iritare, reacție la locul de injectare/perfuzare (toate RAM individuale determinate ca fiind mai puțin frecvente) și parestezie la locul de injectare/perfuzare (RAM individuală determinată ca fiind rară).

### Copii

Profilul de siguranță pentru copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani este comparabil cu cel al adulților. 110 pacienți copii au primit Ferinject în 7 studii clinice. Nu au fost raportate RAM grave. RAM care nu sunt grave raportate au fost: hipofosfatemie (n = 5), urticarie (n = 5), reacții la locul de injectare/perfuzare (n = 4), dureri abdominale (n = 2), bufeuri (n = 2), cefalee (n = 2), pirexie (n = 2), creșterea enzimelor hepatice (n = 2) și erupții cutanate (n = 2). Constipația, gastrita, hipertensiunea arterială, pruritul și setea au fost raportate doar o singură dată.

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

Administrarea Ferinject în cantități care depășesc cantitatea necesară pentru corectarea carenței de fer la momentul administrării poate determina acumularea ferului în locurile de depozitare, ducând în final la hemosideroză. Monitorizarea parametrilor ferului, cum sunt feritina serică și saturația transferinei (TSAT), poate contribui la identificarea acumulărilor de fer. Dacă a avut loc o acumulare de fer, tratați conform practicii medicale standard, de ex. luați în considerare utilizarea unui chelator de fer.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Fer trivalent, preparate parenterale, codul ATC: B03AC

Ferinject dispersie injectabilă/perfuzabilă este o soluție coloidală care conține un complex de fer sub formă de carboximaltoză ferică.

Complexul are rolul de a furniza, într-o manieră controlată, fer utilizabil de proteinele de transport și depozitare a ferului în organism (transferină și, respectiv, feritină).

Utilizarea de către hematii a <sup>59</sup>Fe din Ferinject marcat radioactiv a variat între 91% și 99% la subiecții cu carență de fer (CF) și între 61% și 84% la subiecții cu anemie de cauză renală la 24 de zile după administrarea dozei.

Tratamentul cu Ferinject conduce la o creștere a numărului de reticulocite, a nivelurilor de feritină serică și a nivelurilor de TSAT la valori înscrise în limite normale.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Ferinject au fost studiate în diferite sectoare terapeutice care necesitau fer administrat intravenos pentru a corecta carența de fer. Principalele studii sunt descrise în detaliu mai jos.

#### Cardiologie

##### *Insuficiență cardiacă cronică*

Studiul CONFIRM-HF a fost un studiu dublu-orb, randomizat, cu 2 ramuri care a comparat Ferinject (n = 150) cu placebo (n = 151) la subiecți cu insuficiență cardiacă cronică și CF pentru o perioadă de tratament de 52 de săptămâni. În Ziua 1 și Săptămâna 6 (faza de corecție), subiecții au primit fie Ferinject în conformitate cu o grilă de dozare simplificată folosind valoarea inițială Hb și greutatea corporală la screening (vezi pct. 4.2), fie placebo, fie nicio doză. În Săptămânile 12, 24 și 36 (faza de întreținere), subiecții au primit Ferinject (500 mg fer) sau placebo dacă nivelul feritinei serice a fost <100 ng/ml sau 100 până la 300 ng/ml cu TSAT <20%. Beneficiul tratamentului cu Ferinject comparativ cu placebo a fost demonstrat cu obiectivul principal de eficacitate – modificarea în testul de mers pe jos timp de 6 minute (6MWT), de la momentul inițial până în Săptămâna 24 (33±11 metri, p = 0,002). Acest efect s-a menținut pe tot parcursul studiului până în Săptămâna 52 (36±11 metri, p<0,001).



Studiul EFFECT-HF a fost un studiu deschis (cu evaluare în regim orb a obiectivului), randomizat, cu 2 brațe, care a comparat efectul Ferinject (n = 86) cu cel al îngrijirii standard (n = 86) la subiecți cu insuficiență cardiacă cronică și CF pentru o perioadă de tratament de 24 de săptămâni. În Ziua 1 și Săptămâna 6 (faza de corecție), subiecții au primit fie Ferinject în conformitate cu o grilă de dozare simplificată folosind valoarea inițială a Hb și greutatea corporală la screening (vezi pct. 4.2), fie îngrijirea standard. În Săptămâna 12 (faza de întreținere), subiecții au primit Ferinject (500 mg fer) sau îngrijire standard, dacă nivelul feritinei serice a fost <100 ng/ml sau 100 – 300 ng/ml și TSAT <20%. Beneficiul tratamentului cu Ferinject comparativ cu îngrijirea standard a fost demonstrat prin obiectivul primar de eficacitate – modificarea consumului maxim de oxigen ( peak VO<sub>2</sub>), de la momentul inițial până în Săptămâna 24 (media LS 1,04±0,44, p = 0,02).

### Nefrologie

#### *Boli renale cronice dependente de hemodializă*

Studiul VIT-IV-CL-015 a fost un studiu deschis, randomizat, cu grupuri paralele care a investigat Ferinject (n = 97) comparativ cu sucroza ferică (n = 86) la subiecții cu anemie feriprivă (AF) care efectuau ședințe de hemodializă. Subiecții au primit Ferinject sau sucroză ferică de 2-3 ori pe săptămână în doze unice de 200 mg fer direct în dializor, până la atingerea dozei cumulative de fer, calculată individual (doza cumulativă medie de fer sub formă de Ferinject: 1700 mg). Criteriul final primar de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de procentul subiecților care au atins o creștere a valorii Hb de ≥1,0 g/dl la 4 săptămâni după intrarea în studiu. La 4 săptămâni după intrarea în studiu, 44,1% au răspuns la tratamentul cu Ferinject (adică o creștere a valorii Hb ≥1,0 g/dl) comparativ cu 35,3% din grupul tratat cu sucroză ferică (p = 0,2254).

#### *Boli renale cronice care nu sunt dependente de dializă*

Studiul 1VIT04004 a fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu substanță activă ce a evaluat siguranța și eficacitatea Ferinject (n = 147) comparativ cu ferul administrat oral (n = 103). Subiecții din grupul tratat cu Ferinject au primit 1000 mg fer la vizita de intrare în studiu și 500 mg fer în zilele 14 și 28, dacă la vizita respectivă TSAT era < 30%, iar feritina serică era < 500 ng/ml. Subiecții din grupul tratat cu fer administrat pe cale orală au primit de la vizita de intrare în studiu și până în ziua 56, 65 mg fer de trei ori pe zi sub formă de sulfat de fer. Subiecții au fost urmăriți până în ziua 56. Criteriul final primar de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de procentul subiecților ce au obținut o creștere a valorii Hb ≥1,0 g/dl în orice moment cuprins între intrarea în studiu și terminarea studiului sau momentul intervenției. Acest rezultat a fost obținut de 60,54% dintre subiecții care au primit Ferinject comparativ cu 34,7% dintre subiecții aflați în grupul tratat cu fer administrat pe cale orală (p<0,001). Modificarea medie a valorii hemoglobinei până în ziua 56/finalizarea studiului a fost de 1,0 g/dl în grupul tratat cu Ferinject și de 0,7 g/dl în grupul tratat cu fer administrat pe cale orală (p = 0,034, ÎI 95%: 0.0, 0.7).

### Gastroenterologie

#### *Boală inflamatorie intestinală*

Studiul VIT-IV-CL -008 a fost un studiu randomizat, deschis care a comparat eficacitatea Ferinject față de sulfatul de fer administrat pe cale orală în vederea ameliorării anemiei feriprive (AF) la subiecții cu boală inflamatorie intestinală (IBD). Subiecții au primit fie Ferinject (n = 111) în doze unice de până la 1000 mg fer o dată pe săptămână până când a fost atinsă doza de fer calculată individual (conform formulei Ganzoni) (doza cumulativă medie de fer : 1490 mg) sau 100 mg fer de două ori pe zi sub formă de sulfat de fer (n = 49), timp de 12 săptămâni. Subiecții care au primit Ferinject au prezentat o creștere medie a valorii Hb de la intrarea în studiu și până în Săptămâna 12 de 3,83 g/dl, care a fost non-inferioară față de cea înregistrată în grupul tratat cu sulfat de fer de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Studiul FER-IBD-07-COR a fost un studiu randomizat, deschis ce a comparat eficacitatea Ferinject față de sucroza ferică la subiecții cu IBD în faza de remisiune sau în formă ușoară. La subiecții care au primit Ferinject s-au administrat doze unice de până la 1000 mg fer, conform unei scheme de dozare simplificate ce folosește valoarea Hb și greutatea corporală înregistrate la intrarea în studiu (vezi

pct. 4.2), în timp ce la subiecții care au primit sucroză ferică s-au administrat doze de 200 mg fer până la atingerea dozei cumulative de fer, conform unor doze de fer calculate individual utilizând formula Ganzoni. Subiecții au fost urmăriți timp de 12 săptămâni. 65,8% dintre subiecții care au primit Ferinject (n = 240; doza cumulativă medie de fer: 1414 mg) față de 53,6% care au primit sucroză ferică (n = 235; doza cumulativă medie 1207 mg; p = 0,004) au răspuns în Săptămâna 12 (definit ca o creștere a valorii Hb  $\geq 2$  g/dl). 83,8% dintre subiecții tratați cu Ferinject față de 75,9% dintre subiecții tratați cu sucroză ferică au atins o creștere a valorii Hb  $\geq 2$  g/dl sau au obținut valori ale Hb înscrise în limitele normale în Săptămâna 12 (p = 0,019).

### Sănătatea femeilor

#### *Post-partum*

Studiul VIT-IV-CL-009 a fost un studiu randomizat, deschis, de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea Ferinject (n = 227) față de sulfatul de fer (n = 117) la femeile ce sufereau de anemie post-partum. Subiecții au primit fie Ferinject în doze unice de până la 1000 mg fer până la atingerea dozei cumulative de fer calculată individual (conform formulei Ganzoni), fie 100 mg fer sub formă de sulfat de fer administrat pe cale orală de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni. Subiecții au fost urmăriți timp de 12 săptămâni. Modificarea medie a valorii Hb înregistrată de la intrarea în studiu până în Săptămâna 12 a fost de 3,37 g/dl în grupul tratat cu Ferinject (n = 179; doza cumulativă medie de fer: 1347 mg) față de 3,29 g/dl în grupul tratat cu sulfat de fer (n = 89), demonstrând non-inferioritatea dintre cele două tratamente.

#### *Sarcină*

Medicamentele cu fer cu administrare intravenoasă nu ar trebui utilizate în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Tratamentul ar trebui să se limiteze la al doilea sau al treilea trimestru de sarcină dacă se consideră că beneficiul depășește în mod clar riscurile atât pentru mamă, cât și pentru făt (vezi pct. 4.6).

Sunt disponibile date limitate privind siguranța la femeile gravide din studiul FER-ASAP-2009-01, un studiu randomizat, deschis, care a comparat Ferinject (n = 121) cu sulfat de fer administrat oral (n = 115) la femei gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină cu anemie feriprivă (AF) pentru o perioadă de tratament de 12 săptămâni. Subiecții au primit Ferinject în doze cumulative de 1000 mg sau 1500 mg de fer (doză medie cumulativă: 1029 mg de fer) pe baza valorii Hb și a greutateii corporale la screening sau 100 mg de fer cu administrare orală de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Incidența evenimentelor adverse legate de tratament a fost similară la femeile tratate cu Ferinject și cele tratate cu fer administrat pe cale orală (11,4% la grupul cu Ferinject; 15,3% la grupul cu fer cu administrare orală). Cele mai frecvent raportate evenimente adverse legate de tratament au fost greață, dureri la nivelul abdomenului superior și dureri de cap. Scorurile Apgar pentru nou-născuți, precum și parametrii ferici la nou-născuți au fost similare între grupurile de tratament.

### Copii

Adolescenții cu vârsta de 14 ani sau peste au fost incluși în 4 studii efectuate la adulți. În plus, au fost efectuate studii pediatrice la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani cu anemie feriprivă. Cele mai frecvente etiologii pentru anemia feriprivă au fost bolile gastrointestinale (de exemplu, boala inflamatorie intestinală, gastrita *Helicobacter pylori*, boala celiacă) și sângerările uterine abundente.

Într-un studiu prospectiv farmacocinetic/farmacodinamic de fază 2 (1VIT13036), 35 de copii cu vârsta medie de 9,8 ani (interval: 1,5 – 17,5 ani) au fost tratați în 2 cohorte de doze consecutive cu doze unice de Ferinject 7,5 mg de fer/kg de greutate corporală (n = 16) sau Ferinject 15 mg de fer/kg de greutate corporală (n = 19), la o doză maximă de 750 mg de fer. Hb, feritina și TSAT au crescut în funcție de doză. În ziua 35 după injectare, creșterea medie (DS) a Hb a fost de 1,9 (1,38) g/dl cu Ferinject 7,5 mg fer/kg și de 2,8 (1,15) g/dl cu Ferinject 15 mg fer/kg. A se vedea și pct. 4.8.

Într-un studiu prospectiv, deschis, cu grupuri paralele, de fază 3 (1VIT17044), eficacitatea și siguranța Ferinject au fost comparate cu terapia orală cu fer. 40 de copii cu vârsta mediană de 14,5 ani

(interval:1 – 17 ani) au fost tratați cu 2 doze de Ferinject 15 mg de fer/kg greutate corporală la un interval de 7 zile (doza unică maximă 750 mg) și 39 de copii cu vârsta mediană de 14,0 ani (interval:1 – 17 ani) cu sulfat feros oral timp de 28 de zile. O creștere similară aHb a fost observată atât după tratamentul cu Ferinject, cât și după tratamentul cu sulfat de fer oral. Creșterea Hb de la momentul inițial până în ziua 35 (Media LS (media celor mai mici pătrate) [Î 95%]) a fost de 2,22 [1,69, 2,75] g/dl după Ferinject și de 1,92 [1,43, 2,41] g/dl după sulfat de fier oral. În total, 87,5% dintre pacienții din grupul cu fer intravenos au obținut o creștere a Hb >1 g/dl la încheierea studiului. Creșterea feritinei și a TSAT (coeficientul de saturație a transferinei), utilizată ca măsură pentru refacerea depozitelor de fer, a fost mai mare după terapia cu Ferinject în comparație cu terapia cu sulfat de fer oral, cu o creștere a feritinei de la momentul inițial până în ziua 35 (LS Media [Î 95%]) de 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml după Ferinject și 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml după sulfat de fer oral. Creșterea corespunzătoare a TSAT a fost de 24,3 [19,19, 29,41] % și, respectiv, de 8,7 [3,70, 13,63] %. A se vedea și pct. 4.8.

### *Monitorizarea feritinei după terapia de substituție*

Există date limitate din studiul VIT-IV-CL-008 care demonstrează că nivelurile feritinei scad rapid timp de 2 – 4 săptămâni după substituție și mai lent după aceea. În timpul celor 12 săptămâni de urmărire după terminarea studiului, nivelurile medii ale feritinei nu au scăzut până la niveluri la care trebuie luată în considerare reluarea tratamentului. Astfel, datele disponibile nu indică în mod clar un timp optim pentru retestarea feritinei, deși evaluarea nivelurilor feritinei mai devreme de 4 săptămâni după terapia de substituție pare prematură. Astfel, este recomandată efectuarea de către clinician a unei reevaluări suplimentare a feritinei în funcție de starea fiecărui pacient.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Tomografia cu emisie de pozitroni a demonstrat că <sup>59</sup>Fe și <sup>52</sup>Fe din Ferinject s-au eliminat rapid din sânge, au fost transferați în măduva osoasă și depozitați în ficat și splină.

După administrarea unei dozei unice de Ferinject de 100 până la 1000 mg fer la subiecții cu CF, s-au obținut concentrații serice totale maxime de fer, de 37 micrograme/ml până la 333 micrograme/ml după 15 minute și respectiv, până la 1,21 ore. Volumul compartimentului central corespunde bine volumului plasmatic (aproximativ 3 litri).

### Eliminare

Ferul injectat sau perfuzat a fost eliminat rapid din plasmă, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare variind între 7 și 12 ore, timpul mediu de rezidență (TMR) variind între 11 și 18 ore. Eliminarea renală a ferului a fost neglijabilă.

### Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale Ferinjectat la o doză de 15 mg de fer/kg au fost similare cu cele pentru pacienții adulți cu carență de fer. Ferul seric a crescut proporțional cu doza după o singură doză de 7,5 mg de fer/kg sau 15 mg de fer/kg. După o doză unică de Ferinject de 15 mg de fer/kg de greutate corporală (maximum 750 mg), după 1,12 ore au fost măsurate valori medii maxime ale ferului seric total de 310 μg/ml. Timpul de înjumătățire terminal a fost de 9,8 ore, iar volumul de distribuție estimat prin analiza farmacocinetică a populației a fost de 0,42 până la 3,14 l. Pe baza simulărilor bazate pe model, subiecții copii și adolescenți au avut tendința de a avea o expunere sistemică mai mică (ASC0-72h mai mică) în comparație cu adulții (mediana pe grupe de vârstă: 3,340 μg×h/ml (1 până la 2 ani), 4,110 μg×h/ml (3 până la 12 ani), 4,740 μg×h/ml (13 până la 17 ani), 8,864 μg×h/ml (adulți)).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile

preclinice indică faptul că ferul eliberat din Ferinject traversează bariera fetoplacentară și se excretă în lapte, în cantități limitate, controlate. În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere, efectuate la iepuri saturați cu fer, administrarea Ferinject a fost asociată cu apariția unor malformații scheletice minore la făt. În studiile de fertilitate la șobolan nu s-a constatat niciun efect asupra fertilității, atât la masculi cât și la femele. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al Ferinject. Nu s-au observat dovezi privind potențialul alergic sau imunotoxic. Un studiu controlat *in vivo* nu a demonstrat reactivitate încrucișată a Ferinject cu anticorpi antidextran. După administrarea intravenoasă nu s-a observat iritație locală sau intoleranță.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Nu se cunoaște compatibilitatea cu alte recipiente în afara celor fabricate din polietilenă și sticlă.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

*Perioada de valabilitate în ambalajul intact:*

3 ani.

*Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului:*

Din punct de vedere microbiologic, medicamentele pentru administrare parenterală trebuie utilizate imediat.

*Perioada de valabilitate după diluare cu soluție salină izotonă 0,9% m/V sterilă:*

Din punct de vedere microbiologic, medicamentele pentru administrare parenterală trebuie utilizate imediat după diluarea cu soluție salină izotonă 0,9% m/V sterilă.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ferinject este furnizat în flacoane din sticlă incoloră de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă de aluminiu, ce conțin:

- 2 ml de dispersie. Cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane
- 10 ml de dispersie. Cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane
- 20 ml de dispersie. Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Înainte de utilizare, inspectați vizual flacoanele pentru depistarea sedimentelor sau a deteriorării. Utilizați numai flacoanele care conțin dispersie omogenă, fără sedimente.

Fiecare flacon de Ferinject este destinat numai pentru o singură utilizare.  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Ferinject trebuie amestecat numai cu soluție salină izotonă 0,9% m/V sterilă. Nu trebuie utilizate alte soluții intravenoase pentru diluare și alte medicamente, deoarece există posibilitatea apariției precipitatelor și/sau a interacțiunilor. Pentru instrucțiuni privind diluarea, vezi pct. 4.2.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5232/2012/01-07

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 22 octombrie 2010  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2012

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2023