

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100482
Разрешение №	62115-Z, 04-04-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Феринжект 50 mg желязо/ml инжекционна/инфузионна дисперсия
 Ferinject 50 mg iron/ml dispersion for injection / infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml от дисперсията съдържа желязна карбоксималтоза (ferric carboxymaltose), съответстващ на 50 mg желязо (iron).

Всеки флакон от 2 ml съдържа желязна карбоксималтоза, съответстващи на 100 mg желязо.
 Всеки флакон от 10 ml съдържа желязна карбоксималтоза, съответстващи на 500 mg желязо.
 Всеки флакон от 20 ml съдържа желязна карбоксималтоза, съответстващи на 1000 mg желязо.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Един ml от дисперсията съдържа до 5,5 mg (0,24 mmol) натрий, вижте точка 4.4.
 За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна/инфузионна дисперсия. Тъмнокафяв, непрозрачен, воден разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Феринжект е показан за лечение на желязен дефицит, когато (вижте точка 5.1):

- пероралните желязни препарати са неефективни.
- пероралните желязни препарати не могат да се използват.
- има клинична необходимост от бързо доставяне на желязо.

Диагнозата на желязния дефицит трябва да се основава на лабораторни изследвания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Проследявайте внимателно пациентите за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност по време на и след всяко приложение на Феринжект.

Феринжект трябва да се прилага само при непосредствено наличие на персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции, и пълни възможности за осигуряване на реанимация. Пациентът трябва да се наблюдава за нежелани реакции най-малко 30 минути след всяко приложение на Феринжект (вж. точка 4.4).

Дозировка

Дозировката на Феринжект следва стъпаловиден подход:

- [1] определяне на индивидуалните нужди от желязо,
- [2] изчисляване и прилагане на дозата(ите) желязо и
- [3] оценки след попълване на желязните депа.

Тези стъпки са изложени накратко по-долу:



Стъпка 1: Определяне на нуждите от желязо

Индивидуалните нужди от желязо за попълване на железните депа посредством Феринжект се определят на базата на телесното тегло и нивото на хемоглобина (Hb) на пациента. Вижте Таблица 1 за определяне на общите нужди от желязо. Може да са необходими 2 дози за попълване на общите нужди от желязо, вижте Стъпка 2 за максималните индивидуални дози желязо.

Железният дефицит трябва да бъде потвърден от лабораторни изследвания, както е заявено в 4.1.

Таблица 1: Определяне на общите нужди от желязо

Hb		Телесно тегло на пациента		
g/dl	mmol/l	под 35 kg	35 kg до <70 kg	70 kg и повече
<10	<6,2	30 mg/kg телесно тегло	1 500 mg	2 000 mg
10 до <14	6,2 до <8,7	15 mg/kg телесно тегло	1 000 mg	1 500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg телесно тегло	500 mg	500 mg

Стъпка 2: Изчисляване и прилагане на максималната(ите) индивидуална(и) доза(и) желязо

На базата на определените общи нужди от желязо трябва да се прилага съответната доза(и) Феринжект, като се взема предвид следното:

Възрастни и юноши на възраст 14 и повече години

Еднократното приложение на Феринжект не трябва да превишава:

- 15 mg желязо/kg телесно тегло (за приложение чрез интравенозна инжекция) или 20 mg желязо/kg телесно тегло (за приложение чрез интравенозна инфузия)
- 1 000 mg желязо (20 ml Феринжект)

Максималната препоръчителна кумулативна доза на Феринжект е 1 000 mg желязо (20 ml Феринжект) за седмица. Ако общата нужда от желязо е по-висока, прилагането на допълнителна доза трябва да бъде с минимум 7 дни разлика от първата доза.

Деца и юноши на възраст от 1 до 13 години

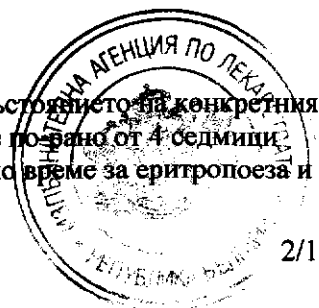
Еднократното приложение на Феринжект не трябва да надвишава:

- 15 mg желязо/kg телесно тегло
- 750 mg желязо (15 ml Феринжект)

Максималната препоръчителна кумулативна доза Феринжект е 750 mg желязо (15 ml Феринжект) на седмица. Ако общата нужда от желязо е по-висока, прилагането на допълнителна доза трябва да бъде с минимум 7 дни разлика от първата доза.

Стъпка 3: Оценки след попълване на железните депа

Повторно оценяване трябва да се извършва от лекаря въз основа на състоянието на конкретния пациент. Нивото на хемоглобина (Hb) трябва да се оцени повторно не по-рано от 4 седмици след последното прилагане на Феринжект, за да се осигури достатъчно време за еритропоеза и



усвояване на желязото. В случай че пациентът се нуждае от допълнително попълване на желязните депа, нуждите от желязо трябва да се преизчислят (вж. Стъпка 1).

Деца под 1 година

Ефикасността и безопасността на Феринжект не са проучвани при деца под 1-годишна възраст. Следователно Феринжект не се препоръчва за употреба при деца в тази възрастова група.

Пациенти с хронично бъбречно заболяване, зависимо от хемодиализа

При възрастни и юноши на възраст 14 и повече години единичната максимална дневна доза от 200 mg желязо не трябва да се надвишава при пациенти с хронично бъбречно заболяване, зависимо от хемодиализа (вж. също точка 4.4).

При деца на възраст от 1 до 13 години с хронично бъбречно заболяване, изискващо хемодиализа, ефикасността и безопасността на Феринжект не са проучвани. Следователно Феринжект не се препоръчва за употреба при деца на възраст от 1 до 13 години с хронично бъбречно заболяване, изискващо хемодиализа.

Начин на приложение

Феринжект трябва да се прилага само интравенозно:

- чрез инжекция или
- чрез инфузия, или
- по време на хемодиализна процедура, неразреден, направо във венозния край на диализатора.

Феринжект не трябва да се прилага подкожно или интрамускулно.

Интравенозна инжекция

Феринжект може да се прилага чрез интравенозна инжекция, като се използва неразредена дисперсия. При възрастни и юноши на възраст 14 и повече години максималната единична доза е 15 mg желязо/kg телесно тегло, но не трябва да превишава 1 000 mg желязо. При деца на възраст от 1 до 13 години максималната еднократна доза е 15 mg желязо/kg телесно тегло, но не трябва да надвишава 750 mg желязо. Скоростите на приложение са показани в Таблица 2:

Таблица 2: Скорости на приложение за интравенозно инжектиране на Феринжект

Необходим обем Феринжект	Еквивалентна доза желязо	Скорост на приложение/Минимално време за приложение
2 до 4 ml	100 до 200 mg	Няма минимално предписано време
>4 до 10 ml	>200 до 500 mg	100 mg желязо/min
>10 до 20 ml	>500 до 1 000 mg	15 минути

Интравенозна инфузия

Феринжект може да се прилага чрез интравенозна инфузия, като в този случай трябва да бъде разреден. При възрастни и юноши на възраст 14 и повече години максималната единична доза е 20 mg желязо/kg телесно тегло, но не трябва да превишава 1 000 mg желязо. При деца на възраст от 1 до 13 години максималната еднократна доза е 15 mg желязо/kg телесно тегло, но не трябва да надвишава 750 mg желязо.

За инфузия Феринжект трябва да се разрези само в стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид, както е показано в Таблица 3. Забележка: от съображения за стабилност Феринжект не трябва да се разрежда до концентрации под 2 mg желязо/ml (не се включва обемът на дисперсията на желязната карбоксималтоза). За допълнителни инструкции за разреждане на лекарството продукт преди прилагане вижте точка 6.6.

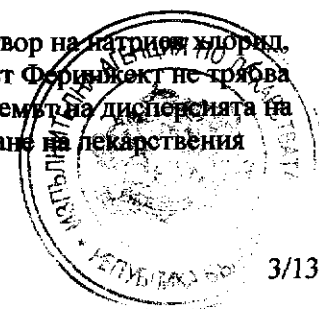


Таблица 3: План за разреждане на Феринжект за интравенозна инфузия

Необходим обем Феринжект	Еквивалентна доза желязо	Максимално количество стерилен 0,9% m/V разтвор на натриев хлорид	Минимално време за приложение
2 до 4 ml	100 до 200 mg	50 ml	Няма минимално предписано време
> 4 до 10 ml	> 200 до 500 mg	100 ml	6 минути
> 10 до 20 ml	> 500 до 1 000 mg	250 ml	15 минути

4.3 Противопоказания

Употребата на Феринжект е противопоказана в случаи на:

- свръхчувствителност към активното вещество, към Феринжект или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- известна сериозна свръхчувствителност към други продукти на желязото за парентерално приложение.
- анемия, която не се дължи на железен дефицит, напр. друга микроцитна анемия
- данни за претоварване с желязо или нарушения на усвояването на желязото

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Прилаганите парентерално железни препарати могат да причинят реакции на свръхчувствителност, включително сериозни и потенциално фатални анафилактични реакции. Реакции на свръхчувствителност са съобщавани и след парентерално прилагани комплекси на желязото в дози, които преди това не са предизвиквали събития. Съобщавани са случаи на свръхчувствителност, които прогресират до синдрома на Koupin (остър алергичен спазъм на коронарните артерии, който може да доведе до миокарден инфаркт, вж. точка 4.8).

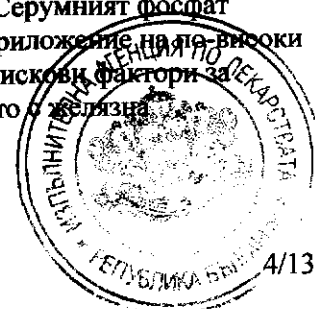
Рискът е повишен при пациенти с известни алергии, в това число лекарствени алергии, включително пациенти с анамнеза за тежка астма, екзема или друга атопична алергия.

Има и повишен риск от реакции на свръхчувствителност към парентерални комплекси на желязото при пациенти с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит).

Феринжект трябва да се прилага само при непосредствено наличие на персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции, и пълни възможности за осигуряване на реанимация. Всеки пациент трябва да се наблюдава за нежелани реакции най-малко 30 минути след всяко приложение на Феринжект. При възникване на реакции на свръхчувствителност или признаци на непоносимост по време на прилагането, лечението трябва да се преустанови незабавно. Необходимо е наличието на условия за сърдечно-белодробна реанимация и средства за овладяване на остри анафилактични реакции, включително инжекционен разтвор на адреналин 1:1000. Допълнително лечение с антихистамини и/или кортикостероиди трябва да се прилага по целесъобразност.

Хипофосфатемична остеомаляция

За симптоматична хипофосфатемия, водеща до остеомаляция и фрактури, за които се налага клинична интервенция, включително хирургична операция се съобщава при постмаркетинговата употреба. Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят медицинска помощ, ако изпитат нарастваща умора с миалгии или болка в костите. Серумният фосфат трябва да се проследява при пациенти, които получават многократно приложение на по-високи дози или дългосрочно лечение, както и при такива със съществуващи рискови фактори за хипофосфатемия. В случай на персистираща хипофосфатемия лечението с желязо и карбоксималтоза трябва да се преоцени.



Чернодробно или бъбречно увреждане

При пациентите с нарушена чернодробна функция парентерално желязо трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението риск/полза. Приложението на парентерално желязо трябва да се избягва при пациенти с нарушена чернодробна функция, когато претоварването с желязо е отключващият фактор, по-специално *Porphyria Cutanea Tarda (PCT)*. Препоръчва се внимателно проследяване на желязния статус, за да се избегне претоварване с желязо.

Няма данни за безопасността при пациенти с хронично бъбречно заболяване, зависими от хемодиализа, които получават единични дози от над 200 mg желязо.

Инфекция

Парентералното желязо трябва да се използва с повишено внимание в случай на остра или хронична инфекция, астма, екзема или atopични алергии. Препоръчва се лечението с Феринжект да се спира при пациенти с текуща бактериемия. Затова при пациенти с хронични инфекции трябва да се извършва оценка на съотношението полза/риск, като се взема предвид потискането на еритропоезата.

Екстравазация

Трябва да се подхожда предпазливо, за да се избегне паравенозно изтичане при приложението на Феринжект. Паравенозното изтичане на Феринжект на мястото на приложение може да доведе до дразнене на кожата и потенциално продължително оцветяване в кафяво на мястото на приложение. В случай на паравенозно изтичане приложението на Феринжект трябва да се спре незабавно.

Помощни вещества

Феринжект съдържа до 5,5 mg (0,24 mmol) натрий на ml неразредена дисперсия, които са еквивалентни на 0,3% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Абсорбцията на пероралното желязо е понижена, когато се прилага едновременно с парентерални желязни препарати. Следователно, ако е необходимо, терапията с перорално желязо не трябва да се започва в продължение на най-малко 5 дни след последното приложение на Феринжект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

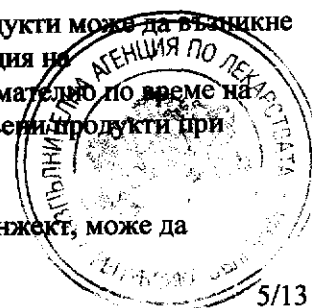
Бременност

Налице са ограничени данни от употребата на Феринжект при бременни жени (вижте точка 5.1). Поради това е необходима внимателна оценка на съотношението риск/полза преди употреба по време на бременност, като Феринжект трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост (вж. точка 4.4).

Желязодефицитна анемия през първия триместър от бременността може в много случаи да се лекува с перорално желязо. Лечението с Феринжект трябва да се ограничи до втория и третия триместър, ако се прецени, че ползата от превишава потенциалния риск както за майката, така и за фетуса.

След приложение на парентерални желязосъдържащи лекарствени продукти може да възникне фетална брадикардия. Тя обикновено е преходна и е последица от реакция на свръхчувствителност при майката. Плодът трябва да се проследява внимателно по време на интравенозно приложение на парентерални желязосъдържащи лекарствени продукти при бременни жени.

Проучванията при животни показват, че желязото, освободено от Феринжект, може да



преминава плацентарната бариера, и че употребата му по време на бременност може да повлияе развитието на скелета на фетуса (вж. точка 5.3).

Кърмене

Клиничните проучвания показват, че преминаването на желязото от Феринжект в човешката кърма е пренебрежимо ($\leq 1\%$). Въз основа на ограничените данни за кърмещи жени е малко вероятно Феринжект да представлява риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Феринжект върху фертилитета при хора. При проучвания с животни фертилитетът не е бил повлиян след лечение с Феринжект (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Феринжект да повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

На Таблица 4 са представени нежеланите лекарствени реакции (НЛР), съобщавани по време на клинични проучвания, в които Феринжект е приложен на > 9 000 участници (включително >100 деца и юноши на възраст от 1 до 17 години), както и тези от постмаркетинговия опит (за подробности вижте забележките под линия на таблицата).

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е гадене (възникващо при 3,2% от участниците), следвана от реакции на мястото на инжектиране/инфузията, хипофосфатемия, главоболие, изчервяване, замаяност и повишено кръвно налягане. Реакциите на мястото на инжектиране/инфузията, се състоят от няколко НЛР, които поотделно са нечести или редки. Най-сериозните НЛР са анафилактичните реакции (редки); съобщавани са смъртни случаи. Вижте точка 4.4 за повече подробности.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	С неизвестна честота ⁽¹⁾
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Анафилактични реакции	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипофосфатемия			
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност	Дисгеузия, парестезия		Загуба на съзнание ⁽¹⁾
Психични нарушения			Тревожност ⁽²⁾	
Сърдечни нарушения		Тахикардия		Синдром на Kounis ⁽¹⁾
Съдови нарушения	Зачервяване, хипертония	Хипотония	Пресинкоп ⁽²⁾ , синкоп ⁽²⁾ , флебит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух	Бронхоспазъм ⁽²⁾	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка, повръщане, запек, диария,	Флатуленция	



		диспепсия		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив ⁽³⁾ , сърбеж, уртикария, еритема	Ангиедем ⁽²⁾ , промяна в цвета на кожата в отдалечени зони ⁽²⁾ , бледност ⁽²⁾	Оток на лицето ⁽¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия, болка в крайниците, болки в гърба, мускулни спазми		Хипофосфатемична остеомалация ⁽¹⁾
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране/инфузията ⁽⁴⁾	Пирексия, умора, втрисане, болки в гръдния кош, периферни отоци, физическо неразположение	Грипоподобно заболяване (чието начало може да варира от няколко часа до няколко дни) ⁽²⁾	
Изследвания		Повишаване на аланин-амино-трансферазата, повишение на аспартат аминок-трансферазата, повишение на гама-глутамил-трансферазата, повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта		

1 НЛР, съобщавани само в постмаркетингови условия, определени като редки.

2 НЛР, съобщавани в посмаркетингови условия, които са наблюдавани и по време на клиничните проучвания.

3 Включва следните предпочитани термини: обрив (отделните НЛР са определени като нечести) и еритематозен обрив - генерализиран, -макулозен, -макулопапулозен, сърбящ (всички отделни НЛР са определени като редки).

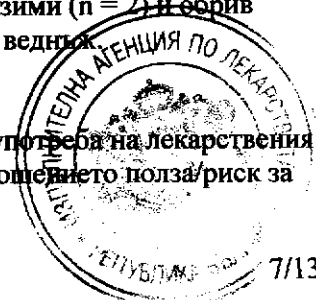
4 Включва, но не се ограничава до, следните предпочитани термини: -болка, -хематом, -промяна в цвета, -екстравазация, -дразнене, реакция на мястото на инжектиране/инфузията (всички отделни НЛР са определени като нечести) и -парестезия на мястото на инфузията (отделните НЛР са определени като редки).

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години е сравним с този при възрастни. 110 педиатрични пациенти са получили Феринжект в 7 клинични проучвания. Не са съобщени сериозни НЛР. Съобщените несериозни НЛР са хипофосфатемия (n = 5), уртикария (n = 5), реакции на мястото на инжектиране/инфузия (n = 4), коремна болка (n = 2), зачервяване (n = 2), главоболие (n = 2), пирексия (n = 2), повишени чернодробни ензими (n = 2) и обрив (n = 2). Запек, гастрит, хипертония, сърбеж и жажда са съобщени само веднъж.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Приложението на Феринжект в количества, превишаващи количеството, необходимо за корекция на желязната дефицит към момента на приложението, може да доведе до натрупване на желязо в депата, което евентуално да доведе до хемосидероза. Проследяването на желязните параметри като серумен феритин и трансферинова сатурация (TSAT) може да подпомогне разпознаването на натрупване на желязо. Ако е възникнало натрупване на желязо, да се лекува в съответствие със стандартната медицинска практика, например да се обмисли използването на хелатор на желязото.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Желязо тривалентно, парентерален препарат. АТС код: B03A C01

Инжекционната/инфузионната дисперсия Феринжект е колоиден разтвор на желязния комплекс желязна карбоксималтоза.

Нанолекарственият комплекс е предназначен да осигури, по контролиран начин, усвоимо желязо за протеините, транспортиращи и съхраняващи желязото в организма (съответно трансферин и феритин).

Усвояването на ⁵⁹Fe от радиобелязан Феринжект от червените кръвни клетки варира в диапазона от 91% до 99% при участници с дефицит на желязо (ДЖ) и от 61% до 84% при участници с бъбречна анемия 24 дни след прилагане на дозата.

Лечението с Феринжект води до повишаване на броя на ретикулоцитите, нивата на серумния феритин и TSAT до нормалните граници.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Феринжект е проучвана в различни терапевтични области, изискващи интравенозно желязо за коригиране на желязен дефицит. Основните проучвания са описани по-подробно по-долу.

Кардиология

Хронична сърдечна недостатъчност

Проучването CONFIRM-HF е двойно-сляпо, рандомизирано проучване с 2 рамена, сравняващо Феринжект (n = 150) с плацебо (n = 151) при участници с хронична сърдечна недостатъчност и ДЖ в лечебен период от 52 седмици. В Ден 1 и Седмица 6 (фаза за корекция) участниците са приемали Феринжект по опростена схема на дозиране, използваща изходните стойности на Hb и телесно тегло към момента на скрининг (вижте точка 4.2), плацебо или фиксирана доза. В Седмици 12, 24 и 36 (поддържаща фаза) участниците са получавали Феринжект (500 mg желязо) или плацебо, ако серумният феритин е бил <100 ng/ml или 100 до 300 ng/ml с TSAT <20%. Лечебната полза от Феринжект в сравнение с плацебо е била демонстрирана с първичната крайна точка за ефикасност, промяната в 6-минутния тест с ходене (6MWT)

спрямо изходното ниво до Седмица 24 (33 ± 11 метра, $p = 0,002$). Този ефект е бил поддържан по време на проучването до Седмица 52 (36 ± 11 метра, $p < 0,001$).

Проучването EFFECT-HF е открито (със заслепена оценка на крайните точки), рандомизирано проучване с 2 рамена, сравняващо Феринжект ($n = 86$) със стандартна терапия ($n = 86$) при участници с хронична сърдечна недостатъчност и ДЖ в лечебен период от 24 седмици. В Ден 1 и Седмица 6 (фаза за корекция) участниците са получавали Феринжект по опростена схема на дозиране, използваща изходните стойности на Hb и телесно тегло към момента на скрининг (вижте точка 4.2), или стандартна терапия. В Седмица 12, (поддържаща фаза) участниците са приемали Феринжект (500 mg желязо) или стандартна терапия, ако серумният феритин е бил < 100 ng/ml или 100 до 300 ng/ml и TSAT $< 20\%$. Лечебната полза от Феринжект в сравнение със стандартна терапия е била демонстрирана с първичната крайна точка за ефикасност, промяната в коригирания спрямо теглото пиков VO_2 спрямо изходното ниво до Седмица 24 (Средно LS $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Нефрология

Хронично бъбречно заболяване със зависимост от хемодиализа

Проучването VIT-IV-CL-015 е отворено, рандомизирано, паралелногрупово проучване, сравняващо Феринжект ($n = 97$) със захарозен комплекс на желязото ($n = 86$) при участници с желязодефицитна анемия на хемодиализа. Участниците получават Феринжект или захарозен комплекс на желязото 2–3 пъти седмично в единични дози от 200 mg желязо директно в диализатора до достигане на индивидуално изчислена кумулативна доза желязо (средна кумулативна доза желязо, приложена като Феринжект: 1 700 mg). Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на участниците, достигнали увеличение на Hb от $\geq 1,0$ g/dl 4 седмици след началото. Четири седмици след началото 44,1% реагират на лечението с Феринжект (например с увеличение на Hb от $\geq 1,0$ g/dl) в сравнение с 35,3% при лечение със захарозен комплекс на желязото ($p = 0,2254$).

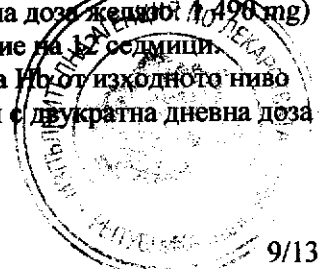
Хронично бъбречно заболяване без зависимост от хемодиализа

Проучване 1VIT04004 е отворено, рандомизирано, активно контролирано проучване, оценяващо безопасността и ефикасността на Феринжект ($n = 147$) спрямо перорален прием на желязо ($n = 103$). Участниците от групата на Феринжект получават 1 000 mg желязо на изходното ниво и 500 mg желязо в ден 14 и 28, ако насищането с трансферин (TSAT) е $< 30\%$ и серумният феритин е < 500 ng/ml при съответната визита. Участниците в групата с перорален прием на желязо получават 65 mg желязо три пъти дневно под формата на железен сулфат от началото до ден 56. Те са проследявани до ден 56. Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на участниците, достигнали увеличение на Hb от $\geq 1,0$ g/dl по всяко време между началото и края на проучването или времето на интервенция. Това е постигнато от 60,54% от участниците, получаващи Феринжект, спрямо 34,7% от участниците в групата с перорален прием на желязо ($p < 0,001$). Средната промяна в хемоглобина до ден 56/края на проучването е 1,0 g/dl в групата, получаваща Феринжект, и 0,7 g/dl в групата с перорален прием на желязо. ($p = 0,034$, 95% ДИ: 0,0; 0,7).

Гастроентерология

Възпалително заболяване на червата

Проучване VIT-IV-CL-008 е рандомизирано, отворено проучване, сравняващо ефикасността на Феринжект с перорален прием на железен сулфат за намаляване на желязодефицитната анемия при участници с възпалително заболяване на червата (ВЗЧ). Участниците получават Феринжект ($n = 111$) в единични дози до 1 000 mg желязо веднъж седмично до достигане на индивидуално изчислената доза (съгласно формулата на Ganzoni) (средна кумулативна доза желязо: 1 400 mg) или 100 mg два пъти дневно като железен сулфат ($n = 49$) в продължение на 12 седмици. Участниците, получаващи Феринжект, показват средно увеличение на Hb от изходното ниво до седмица 12 от 3,83 g/dl, което не е по-малко от 12-седмична терапия с двукратна дневна доза от железен сулфат (3,75 g/dl, $p = 0,8016$).



Проучване FER-IBD-07-COR е рандомизирано, отворено проучване, сравняващо ефикасността на Феринжект и захарозен комплекс на желязото при участници с ремитентна или лека форма на възпалително заболяване на червата. Дозите на участниците, получаващи Феринжект, са определени съгласно опростена дозираща решетка чрез използване на изходното ниво на Hb и телесното тегло (вж. точка 4.2) в единични дози до 1 000 mg желязо, докато дозите на участниците, получаващи захарозен комплекс на желязото, са изчислени индивидуално чрез формулата на Ganzoni, от 200 mg желязо до достигане на кумулативната доза. Участниците са проследявани в продължение на 12 седмици. 65,8% от участниците, получаващи Феринжект (n = 240; средна кумулативна доза желязо: 1 414 mg) спрямо 53,6%, получили захарозен комплекс на желязото (n = 235; средна кумулативна доза 1 207 mg; p = 0,004), са повлияни в седмица 12 (определено като увеличение на Hb \geq 2 g/dl). 83,8% от лекуваните с Феринжект участници достигат увеличение на Hb \geq 2 g/dl или Hb е в нормалните граници през седмица 12 (p = 0,019) спрямо 75,9% от лекуваните със захарозен комплекс на желязото.

Женско здраве

След раждане

Проучване VIT-IV-CL-009 е рандомизирано, отворено проучване за не по-малка ефикасност, сравняващо ефикасността на Феринжект (n = 227) с тази на железен сулфат (n = 117) при жени, страдащи от следродилна анемия. Участниците получават или Феринжект в единични дози до 1 000 mg желязо до достигане на индивидуално изчислената кумулативна доза желязо (съгласно формулата на Ganzoni), или 100 mg желязо като перорален железен сулфат два пъти дневно в продължение на 12 седмици. Участниците са проследявани в продължение на 12 седмици. Средната промяна в Hb от началото до седмица 12 е 3,37 g/dl в групата, получаваща Феринжект (n = 179; средна кумулативна доза желязо: 1 347 mg) в сравнение с 3,29 g/dl в групата, получаваща железен сулфат (n = 89), което показва, че лечението са с еднаква ефикасност.

Бременност

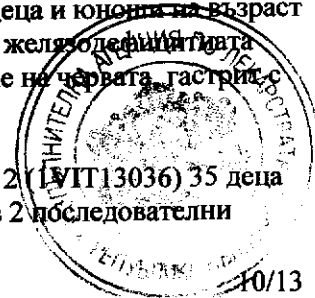
Интравенозни медикаменти, съдържащи желязо, не трябва да се използват по време на бременност, освен ако няма ясна необходимост за това. Лечението с Феринжект трябва да бъде ограничено до второто и третото тримесечие, ако бъде преценено, че ползите надвишават потенциалния риск за майката и фетуса, вижте точка 4.6.

Налице са ограничени данни за безопасността при бременни жени от проучване FER-ASAP-2009-01, рандомизирано, открито проучване, сравняващо Феринжект (n = 121) с перорален железен сулфат (n = 115) при бременни жени във второто и третото тримесечие с анемия с ДЖ в лечебен период от 12 седмици. Участничките са приемали Феринжект в кумулативни дози от 1000 mg или 1500 mg желязо (средна кумулативна доза: 1029 mg желязо) на базата на Hb и телесното тегло при скрининга или 100 mg желязо като перорален прием на желязо два пъти дневно в продължение на 12 седмици. Честотата на свързани с лечението нежелани събития е била подобна при жените, лекувани с Феринжект, и тези, лекувани с перорален прием на желязо (11,4% в групата с Феринжект; 15,3% в групата с перорален прием на желязо). Най-често съобщаваните свързани с лечението нежелани събития са били гадене, болки в горната част на корема и главоболие. Резултатите по Аргар за новородените, както и параметрите на желязо при новородените, са били подобни между двете лечебни групи.

Педиатрична популация

Юноши на възраст 14 или повече години са включени в 4 проучвания, проведени при възрастни. В допълнение са проведени и педиатрични проучвания при деца и юноши на възраст от 1 до 17 години с желязодефицитна анемия. Най-честата етиология на желязодефицитната анемия са стомашно-чревни заболявания (напр. възпалително заболяване на червата, гастрит, *Helicobacter pylori*, целиакия) и тежко маточно кървене.

В проспективно фармакокинетично/фармакодинамично проучване фаза 2 (VIT13036) 35 деца на средна възраст 9,8 години (диапазон: 1,5 – 17,5 години) са лекувани в 2 последователни



коhortи с единични дози Феринжект 7,5 mg желязо/kg телесно тегло (n = 16) или Феринжект 15 mg желязо/kg телесно тегло (n = 19), при максимална доза от 750 mg желязо. Hb, феритин и TSAT се повишават в зависимост от дозата. На ден 35 след инжектирането средното (SD) увеличение на Hb е 1,9 (1,38) g/dl с Феринжект 7,5 mg желязо/kg и 2,8 (1,15) g/dl с Феринжект 15 mg желязо/kg. Вижте също точка 4.8.

В проспективно, отворено, фаза 3 проучване с паралелни групи (1VIT17044) ефикасността и безопасността на Феринжект са сравнени с пероралната терапия с желязо. 40 деца на средна възраст 14,5 години (диапазон: 1 до 17 години) са лекувани с 2 дози Феринжект 15 mg желязо/kg телесно тегло на 7-дневен интервал (максимална единична доза 750 mg), а 39 деца на средна възраст 14,0 години (диапазон: 1 до 17 години) – с перорален железен сулфат за 28 дни. Сходно повишаване на Hb се наблюдава както след лечение с Феринжект, така и след лечение с перорален железен сулфат. Повишаването на Hb от изходното ниво до ден 35 (средно LS [95%CI]) е 2,22 [1,69, 2,75] g/dl след Феринжект и 1,92 [1,43, 2,41] g/dl след перорален железен сулфат. Общо 87,5% от пациентите в групата на интравенозно желязо са постигнали повишаване на Hb >1 g/dl при EOS. Повишаването на феритин и TSAT, използвани като средство за попълване на запасите от желязо, е по-високо след терапия с Феринжект в сравнение с терапия с перорален железен сулфат, с повишаване на феритин спрямо изходното ниво до ден 35 (средно LS [95%CI]) на 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml след Феринжект и 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml след перорален железен сулфат. Увеличението на TSAT е съответно 24,3[19,19, 29,41]% и 8,7[3,70, 13,63]%. Вижте също точка 4.8.

Наблюдение на феритин след заместваща терапия

Има ограничени данни от проучването VIT-IV-CL-008, които показват, че нивата на феритин намаляват бързо 2–4 седмици след заместването и по-бавно впоследствие. Средните нива на феритин не спадат до нивата за обсъждане на повторно лечение по време на 12-седмичното проследяване по проучването. Следователно наличните данни не показват ясно оптимално време за повторно тестване на феритин, въпреки че оценяването на феритиновите нива по-рано от 4 седмици след заместваща терапия изглежда преждевременно. Поради това е препоръчително по-нататъшното повторно оценяване на феритина да се извършва от лекаря въз основа на състоянието на конкретния пациент.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

С позитронно-емисионна томография е доказано, че ⁵⁹Fe и ⁵²Fe от Феринжект се елиминират бързо от кръвта, преминават в костния мозък и се отлагат в черния дроб и слезката.

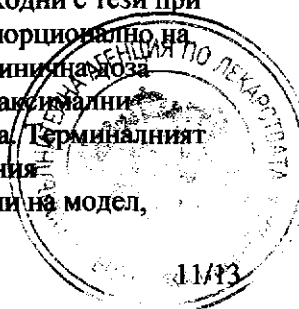
След приложение на единична доза от Феринжект от 100 до 1000 mg желязо при участници с железен дефицит се постигат максимални общи серумни нива на желязото от 37 µg/ml до 333 µg/ml след 15 минути до 1,21 часа съответно. Обемът на централния компартимент съответства добре на обема на плазмата (приблизително 3 литра).

Елиминиране

Инжектираното или инфузирано желязо се очисти бързо от плазмата като терминалният полуживот варира от 7 до 12 часа, средното резидентно време (CPV) – от 11 до 18 часа. Елиминирането на желязото през бъбреците е пренебрежимо.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Феринжект в доза от 15 mg желязо/kg са сходни с тези при възрастни пациенти с железен дефицит. Серумното желязо се повишава пропорционално на дозата след единична доза от 7,5 mg желязо/kg или 15 mg желязо/kg. След единична доза Феринжект от 15 mg желязо/kg телесно тегло (максимум 750 mg) средните максимални стойности на общото серумно желязо от 310 µg/ml са измерени след 1,12 часа. Терминалният полуживот е 9,8 часа, а обемът на разпределение, изчислен чрез популационния фармакокинетичен анализ, е 0,42 до 3,14 l. Въз основа на симулации, базирани на модел,



педиатричните участници показват тенденция към по-ниска системна експозиция (по-ниска AUC_{0-72h}) в сравнение с възрастните (медиана за възрастова група: 3 340 µg×h/ml (1 до 2 години), 4 110 µg×h/ml (3 до 12 години), 4 740 µg×h/ml (13 до 17 години), 8 864 µg×h/ml (възрастни).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност. Предклиничните проучвания при животни показват, че желязото, освободено от Феринжект, преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата в ограничени, контролирани количества. При проучванията за репродуктивна токсичност, използващи зайци без дефицит на желязо, Феринжект е свързан с леки патологични промени в скелета на фетуса. При проучвания на ефектите върху фертилитета при плъхове не са наблюдавани ефекти върху фертилитета както на мъжките, така на женските животни. Не са провеждани никакви дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на Феринжект. Не се наблюдават никакви данни за алергичен или имунотоксичен потенциал. Един контролиран *in-vivo* тест не показва никаква кръстосана реактивност на Феринжект с антидестранови антитела. След интравенозно приложение не се наблюдават никакви местно дразнене или непоносимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Не е известна съвместимостта с опаковки, различни от изработените от полиетилен и стъкло.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на продукта, опакован за продажба:
3 години.

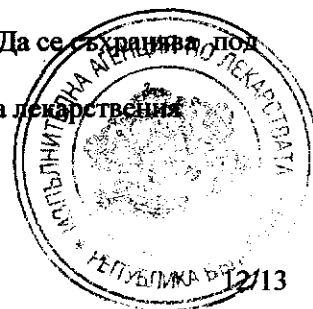
Срок на годност след първото отваряне:
От микробиологична гледна точка препаратите за парентерално приложение трябва да се използват незабавно.

Срок на годност след разреждане със стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид:
От микробиологична гледна точка препаратите за парентерално приложение трябва да се използват незабавно след разреждане със стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява под 30°C. Да не се замразява.

За условия на съхранение след разреждане или първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Феринжект се доставя във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бромобутилова гума) и алуминиева капачка, съдържащ:

- 2 ml дисперсия. Видове опаковки: 1, 2 или 5 флакона.
- 10 ml дисперсия. Видове опаковки: 1, 2 или 5 флакона.
- 20 ml дисперсия. Видове опаковки: 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди употреба проверявайте зрительно флаконите за утайка или повреда. Използвайте само тези, съдържащи хомогенна дисперсия без утайка.

Всеки флакон Феринжект е предназначен само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Феринжект трябва да се смесва само със стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид. Не трябва да се използват никакви други интравенозни разтвори за разреждане и терапевтични средства, тъй като съществува вероятност за преципитация и/или взаимодействие. За указания за разреждане, вижте точка 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100482

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 юли 2010
Дата на последно подновяване: 24 септември 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10 февруари 2023 г.

