

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ferinject, 50 mg rauda/ml süste-/infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 50 mg rauda raudkarboksümaltoosina.

Üks 2 ml viaal sisaldab 100 mg rauda raudkarboksümaltoosina.

Üks 10 ml viaal sisaldab 500 mg rauda raudkarboksümaltoosina.

Üks 20 ml viaal sisaldab 1000 mg rauda raudkarboksümaltoosina.

Üks ml lahust sisaldab kuni 5,5 mg (0,24 mmol) naatriumi, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus. Tumepruun läbipaistmatu vesilahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rauapuudusaneemia ravi, kui suukaudne ravi on ebaefektiivne või seda ei ole võimalik kasutada. Rauapuuduse diagnoos peab põhinema laboratoorsetel analüüsidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Jälgida hoolikalt patsiente ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes Ferinjecti manustamise ajal ja pärast iga manustamist

Ferinjecti tohib manustada vaid juhul, kui saadaval on personal, keda on koolitatud hindama ja käsitlema anafülaktilisi reaktsioone ja keskkonnas, kus elustamisvõimaluste kättesaadavus on tagatud. Patsienti tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes vähemalt 30 minutit pärast igakordset Ferinjecti manustamist (vt lõik 4.4).

Annustamine

Ferinjecti annustamine toimub sammhaaval: [1] individuaalse rauavajaduse kindlaksmääramine, [2] raua annus(t)e arvutamine ja manustamine ja [3] rauavarude taastamise järgsed hindamised. Neid samme on kirjeldatud allpool.

1. samm: rauavajaduse kindlaksmääramine

Individaalne rauavajadus Ferinjectiga taastamiseks määratakse kindlaks patsiendi kehakaalu ja hemoglobiini (Hb) taseme alusel. Rauavajaduse kindlaksmääramiseks kasutada tabelit 1:

Tabel 1: Rauavajaduse kindlaksmääramine

Hb		Patsiendi kehakaal		
g/dl	mmol/l	alla 35 kg	35 kg kuni < 70 kg	70 kg ja üle selle
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 kuni < 14	6,2 kuni < 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Rauapuudus tuleb kinnitada laboratoorsete analüüsidega, nagu öeldud lõigus 4.1.

2. samm: maksimaalse(te) individuaalse(te) rauaannus(te) arvutamine ja manustamine

Eelnevalt kindlaks määratud rauavajaduse alusel tuleb manustada sobiv(ad) annus(ed) Ferinjecti, võttes arvesse järgmist:

Üks Ferinjecti manustatav annus ei tohi ületada:

- 15 mg rauda/kg kehakaalu kohta (intravenoosse süstimise teel manustamisel) või 20 mg rauda/kg kehakaalu kohta (intravenoosse infusiooni teel manustamisel);
- 1000 mg rauda (20 ml Ferinjecti).

Ferinjecti maksimaalne soovitatav kumulatiivne annus on 1000 mg rauda (20 ml Ferinjecti) nädalas.

3. samm: rauavarude taastamise järgsed hindamised

Meditšiinitöötaja peab taashindamisel lähtuma individuaalse patsiendi seisundist. Erütropoesiks ja raua kasutamiseks vajaliku ajaperioodi võimaldamiseks ei tohi Hb taset taashinnata enne, kui viimasest Ferinjecti manustamisest on möödunud 4 nädalat. Kui patsient vajab jätkuvat rauavarude taastamist, siis tuleb rauavajadus ülaltoodud tabeli 1 alusel uuesti arvutada. (Vt lõik 5.1.)

Eripopulatsioonid – hemodialüüsravi vajavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid

Hemodialüüsravi vajavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel ei tohi ületada ühekordset maksimaalset ööpäevast annust 200 mg rauda (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Ferinjecti kasutamist lastel ei ole uuritud, seetõttu ei soovitata seda kasutada lastel vanuses alla 14 eluaastat.

Manustamisviis

Ferinjecti tohib manustada ainult intravenoosselt:

- süstimise teel või
- infusiooni teel või
- hemodialüüsi ajal lahjendamata kujul otse dialüsaatori venoossele poolele.

Ferinjecti ei ole lubatud manustada subkutaanselt ega intramuskulaarselt.

Intravenoosne süst

Ferinjecti võib manustada intravenoosse süstina, kasutades lahjendamata lahust. Maksimaalne üksikannus on 15 mg rauda/kg kehakaalu kohta, kuid ei tohi ületada 1000 mg rauda.

Manustamiskiirused on näidatud tabelis 2:

Tabel 2: Ferinjecti intravenoosse süstimise manustamiskiirused

Ferinjecti vajalik kogus			Raua ekvivalentannus			Manustamiskiirus/minimaalne manustamisaeg
2	kuni	4 ml	100	kuni	200 mg	Minimaalne aeg puudub
> 4	kuni	10 ml	> 200	kuni	500 mg	100 mg rauda/min
> 10	kuni	20 ml	> 500	kuni	1000 mg	15 minutit

Intravenoosne infusioon

Ferinjecti võib manustada intravenoosse infusioonina, mispuhul tuleb seda lahjendada. Maksimaalne üksikannus on 20 mg rauda/kg kehakaalu kohta, kuid ei tohi ületada 1000 mg rauda.

Infusiooni kasutamisel tohib Ferinjecti lahjendada ainult steriilses 0,9-massi-mahu% naatriumkloriidi lahuses, nagu on näidatud tabelis 3. Märkus: stabiilsuse tagamiseks ei tohi Ferinjecti lahjendada kontsentratsioonini alla 2 mg rauda/ml (arvestamata raudkarboksümaltoosi lahuse mahtu).

Tabel 3: Ferinjecti lahjendamine intravenoosseks infusiooniks

Ferinjecti vajalik kogus			Raua ekvivalentannus			Steriilse 0,9-massi-mahuprotsendilise naatriumkloriidilahuse maksimaalne kogus	Minimaalne manustamisaeg
2	kuni	4 ml	100	kuni	200 mg	50 ml	Minimaalne aeg puudub
> 4	kuni	10 ml	> 200	kuni	500 mg	100 ml	6 minutit
> 10	kuni	20 ml	> 500	kuni	1000 mg	250 ml	15 minutit

4.3 Vastunäidustused

Ferinjecti kasutamine on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõiguse 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- teadaolev tõsine ülitundlikkus teiste parenteraalsete rauapreparaatide suhtes;
- aneemia muul põhjusel kui rauavaeguse tõttu, nt muu mikrotsütaarne aneemia;
- raua ülekoormuse või raua omastamise häirete nähud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel*Ülitundlikkusreaktsioonid*

Parenteraalselt manustatavad rauapreparaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas tõsiseid ja potentsiaalselt fataalseid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on samuti teatatud pärast eelnevaid sündmustevaeseid parenteraalsete rauaühendite manustamisi.

Risk on suurem patsientidel, kellel teadaolevalt esineb allergiaid, sealhulgas ravimiallergiaid, sealhulgas patsientidel, kellel on varemalt olnud rasket astmat, ekseemi või teisi atoopilisi allergiaid. Samuti on parenteraalsete rauaühendite suhtes ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk kõrgem patsientidel, kellel on immuunsüsteemi häired või põletikunähud (nt süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit).

Ferinjecti tohib manustada vaid juhul, kui saadaval on personal, keda on koolitatud hindama ja käsitlema anafülaktilisi reaktsioone ja keskkonnas, kus elustamisvõimaluste kättesaadavus on tagatud. Iga patsienti tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes vähemalt 30 minutit pärast igakordset Ferinjecti manustamist. Kui manustamise ajal ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid või talumatuse nähud, tuleb ravi koheselt katkestada. Kättesaadav peab olema kardiorespiratoorse elustamise varustus ägedate anafülaktiliste/akafülaktoidsete reaktsioonide käsitlemiseks, sealhulgas süstitav 1:1000 adrenaliinilahus. Vajadusel tuleb lisaravina anda antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

Hüpfosfateemia

Parenteraalselt manustatud rauapreparaadid võivad põhjustada hüpfosfateemiat, mis on enamikul juhtudest mööduv ja ilma kliiniliste sümptomiteta. Teatatud on hüpfosfateemia juhtudest, mil patsient on vajanud arstiabi. Seda on juhtunud eelkõige olemasolevate riskiteguritega patsientidel ja pärast pikaajalist suurte veenisiseste annuste manustamist.

Maksa- või neerukahjustus

Maksa funktsioonihäiretega patsientidele võib rauda parenteraalselt manustada alles pärast riski/kasu hoolikat hindamist. Rauda parenteraalset manustamist tuleb vältida maksa funktsioonihäiretega patsientide puhul, kellel raua ülekoormus on eelkõige nahahilisporfüüriat vallandav tegur. Raua ülekoormuse vältimiseks on soovitatav raua taseme hoolikas jälgimine.

Ohutusandmed puuduvad hemodialüüsi saavate kroonilise neeruhaigusega patsientide kohta, kes saavad üksikannustena enam kui 200 mg rauda.

Infektsioon

Ägeda või kroonilise infektsiooni, astma, ekseemi või atoopiliste allergiate korral peab olema raua parenteraalsel manustamisel ettevaatlik. Samaaegse bakteemia korral on soovitatav Ferinjecti ravi katkestada. Seega tuleb kroonilise infektsiooniga patsientidel hinnata kasu/riski suhet, võttes arvesse erütropoese supressiooni.

Ekstrasatsioon

Ferinjecti manustamisel peab olema ettevaatlik, et vältida paravenoosset leket. Ferinjecti paravenoosne leke manustamiskohal võib põhjustada nahaärritust ja potentsiaalselt pikaajalist naha pruuniks värvumist manustamiskohal. Paravenoosse lekke korral tuleb Ferinjecti manustamine kohe katkestada.

Abiained

Üks ml lahjendamata Ferinjecti sisaldab kuni 5,5 mg (0,24 mmol) naatriumi. Seda tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Lapsed

Ferinjecti kasutamist lastel ei ole uuritud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Suukaudse raua imendumine väheneb, kui seda manustatakse koos parenteraalsete rauapreparaatidega. Seetõttu võib suukaudset rauravi alustada vajaduse korral alles vähemalt 5 päeva möödumisel Ferinjecti viimasest manustamisest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ferinjecti kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.1). Enne kasutamist raseduse ajal on vajalik hoolikas riski/kasu hindamine ja Ferinjecti ei tohi kasutada raseduse ajal, kui ei ole tingimata vajalik (vt lõik 4.4).

Raseduse esimesel trimestril esinevat rauapuudust saab paljudel juhtudel ravida suukaudselt manustatava rauaga. Kui Ferinject'ist saadavat kasu hinnatakse suuremaks kui võimalikku ohtu lootele, on soovitatav korraldada ravi raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

Loomkatsete andmed näitavad, et Ferinjectist vabanev raud võib läbida platsentaarbarjääri ning et selle kasutamine raseduse ajal võib mõjutada loote luustiku arengut (vt lõik 5.3).

Imetamine

Kliinilised uuringud on näidanud, et rauda kandus Ferinjectist inimese rinnapiima väga vähe ($\leq 1\%$). Lähudes piiratud andmetest imetavate naiste kohta, ei ohusta Ferinject tõenäoliselt imetatavat last.

Fertiilsus

Ferinjecti toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes ei ilmnenud Ferinject-ravi järgselt negatiivset toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ferinject ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Tabelis 4 on toodud ravimi kõrvaltoimed, mis esinesid kliiniliste uuringute ajal, milles rohkem kui 8000 uuritavat sai Ferinjecti, ja ka need, millest teatati turuletulekujärgse kogemuse põhjal (vt üksikasjade osas tabeli jaluseid).

Kõige sagedamini esinenud ravimi kõrvaltoime on iiveldus (esines 2,9% uuritavatest), seejärel süste-/infusioonikoha reaktsioonid, hüpofosfateemia, peavalu, nahaõhetus, pearinglus ja hüpertensioon. Süste-/infusioonikoha reaktsioonid hõlmavad mitut kõrvaltoimet, mis üksikult esinevad aeg-ajalt või harva.

Kliinilistes uuringutes saadi vähenenud seerumi fosforisisaldusega uuritavatel minimaalsed väärtused ligikaudu 2 nädala pärast ja enamikul juhtudel omandasid näitajad esialgse taseme Ferinjecti ravi 12. nädalaks. Kõige tõsisem ravimi kõrvaltoime on anafülaktoidsed/anafülaktilised reaktsioonid (harv); teatatud on surmajuhudest. Lisateabe saamiseks vt lõik 4.4.

Tabel 4: Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	Anafülaktoidsed/anafülaktilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpofosfateemia		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, pearinglus	Paresteesia, düsgeusia	Teadvuse kaotus ⁽¹⁾
Psühhiaatrilised häired			Ärevus ⁽²⁾
Südame häired		Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus, hüpertensioon	Hüpotensioon	Flebiit, süngoop ⁽²⁾ , presüngoop ⁽²⁾
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus	Bronhospasm ⁽²⁾
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine, düspepsia, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus	Kõhupuhitus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Kihelus, nõgestõbi, erüteem, lööve ⁽³⁾	Angioödeem ⁽²⁾ , kahvatus ⁽²⁾ ja näoturse ⁽¹⁾
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia, seljavalu, artralgia, valu jäsemetes, lihasspasmid	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süste-/infusioonikoha reaktsioonid ⁽⁴⁾	Palavik, väsimus, valu rindkeres, perifeerne turse, külmavärinad	Halb enesetunne, gripilaadne haigus (mis võib avalduda paari tunni kuni mitme päeva möödudes peale ravimi

			kasutamist) ⁽²⁾
Uuringud		Alaniinaminotransferaasi taseme tõus, aspartaaminotransferaasi taseme tõus, gammaglutamüül-transferaasi taseme tõus, vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus, vere leelisfosfataasi tõus	

1 Ainult turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

2 Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed, mida täheldatakse ka kliinilise uuringu ajal.

3 Sisaldab järgmisi eelistermineid: lööve (individuaalse ravimi kõrvaltoime sageduseks on määratud aeg-ajalt) ja erüteemne, generaliseerunud, makulaarne, makulo-papulaarne, sügelev lööve (kõigi individuaalsete ravimi kõrvaltoimete sageduseks on määratud harv).

4 Sisaldab muuhulgas järgmisi eelistermineid: süste-/infusioonikoha valu, hematoom, värvimuutus, ekstrasvasatsioon, ärritus, reaktsioon (kõigi individuaalsete ravimi kõrvaltoimete sageduseks on määratud aeg-ajalt) ja paresteesia (individuaalse ravimi kõrvaltoime sageduseks on määratud harv).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ferinjecti manustamine kogustes, mis ületavad manustamise ajal rauavaeguse korrigeerimiseks vajalikku kogust, võib viia raua ladestumiseni teatavates kohtades, mis põhjustab lõppkokkuvõttes hemosideroosi. Raua parameetrite, näiteks seerumi ferritiinitaseme ja transferrini saturatsiooni jälgimine võib aidata raua akumulereerumist ära tunda. Kui on toimunud raua akumulereerumine, ravige vastavalt standardsele meditsiinipraktikale, st kaaluge raua kelaatorite kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: raud (III), parenteraalsed preparaadid.

ATC-kood: B03AC

Ferinjecti süste-/infusioonilahus on kolloidne rauakompleksi raudkarboksümaltoosi lahus. See kompleks on mõeldud selleks, et kontrollitud viisil kasutada rauda raua transpordil ja valkude ladestamiseks organismis (vastavalt transferrini ja ferritiini).

24 päeva pärast manustamist oli rauavaegusega uuritavatel ⁵⁹Fe radiomärgistusega Ferinjecti kasutamine punaste vereliblede poolt vahemikus 91% kuni 99% ja renaalse aneemiaga uuritavatel 61% kuni 84%.

Rauavaegusaneemia patsientide Ferinjecti ravi tulemus on retikulotsüütide arvu ja seerumi ferritiinitaseme suurenemine normaalvahemiku piiridesse.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ferinjecti efektiivsust ja ohutust on uuritud erinevates ravivaldkondades, mis vajavad intravenooset rauda rauavaeguse parandamiseks. Peamisi uuringuid on üksikasjalikumalt kirjeldatud allpool.

Kardioloogia

Krooniline südamepuudulikkus

Uuring CONFIRM-HF oli topeltpime, randomiseeritud, 2 ravirühmaga uuring, millega võrreldi Ferinjecti (n=150) ja platseebo (n=151) toimet 52-nädalase raviperioodi jooksul kroonilise südamepuudulikkuse ja rauavaegusega uuritavatel. 1. päeval ja 6. nädalal (korrektsioonifaas) manustati uuritavatele kas Ferinjecti (kasutades lihtsustatud annustamistabelit ja lähtudes skriinimisel mõõdetud algsest Hb-st ja kehakaalust (vt lõik 4.2)), platseebot või üldse mitte midagi. 12., 24. ja 36. nädalal (säilitusfaas) manustati uuritavatele Ferinjecti (500 mg rauda) või platseebot, kui seerumi ferritiinisaldus oli < 100 ng/ml või 100...299 ng/ml ja TSAT < 20%, või üldse mitte midagi. Ferinjecti ravitoimet võrreldes platseeboga tõendas efektiivsuse esmane tulemusnäitaja – muutus 6-minutilise kõnnikatses ravi algusest kuni 24. nädalani (p=0,002). See toime püsis kogu uuringu vältel kuni 52. nädalani (p< 0,001).

Nefroloogia

Hemodialüüsiga krooniline neeruhaigus

Uuring VIT-IV-CL-015 oli avatud randomiseeritud paralleelgruppidega uuring, kus võrreldi Ferinjecti (n=97) raudsahharoosiga (n=86) rauavaegusaneemiaga uuritavatel, kes said hemodialüüsi. Uuritavad said Ferinjecti või raudsahharoosi 2...3 korda nädalas ühekordsetes 200 mg annustes otse dialüsaatorisse, kuni saavutati individuaalne arvatud kumulatiivne rauaannus (keskmine kumulatiivne rauaannus Ferinjectina: 1700 mg) : Primaarne efektiivsuse lõpp-punkt oli uuritavate protsent, kellel 4 nädalat pärast ravi algust oli Hb suurenenud $\geq 1,0$ g/dl. 4 nädalat pärast ravi algust reageeris Ferinjecti ravile (st Hb suurenemine $\geq 1,0$ g/dl) 44,1% võrreldes 35,3%-ga, kes said raudsahharoosi (p=0,2254).

Dialüüsita krooniline neeruhaigus

Uuring 1VIT04004 oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuring, mis hindas Ferinjecti (n=147) ohutust ja efektiivsust võrreldes suukaudse rauaga (n=103). Ferinjecti grupi liikmed said alguses 1000 mg rauda ja 500 mg rauda päevadel 14 ja 28, kui TSAT oli <30% ja seerumi ferritiin oli < 500 ng/ml vastaval visiidil. Suukaudse raua grupi liikmed said 65 mg rauda kolm korda ööpäevas raudsulfaadina algusest kuni 56. päevani. Uuritavaid jälgiti kuni 56. päevani. Primaarne efektiivsuse lõpp-punkt oli uuritavate protsent, kes saavutasid Hb suurenemise $\geq 1,0$ g/dl mingil ajal uuringu alguse ja lõpu vahel või sekkumise ajal. Selle saavutas 60,54% uuritavatest, kes said Ferinjecti võrreldes 34,7%-ga uuritavatest suukaudse raua grupis (p< 0,001). Keskmine hemoglobiini muutus päevani 56/uuringu lõpuni oli 1,0 g/dl Ferinjecti grupis ja 0,7 g/dl suukaudse raua grupis (p=0.034, 95% CI: 0,0 (0,7)).

Gastroenteroloogia

Põletikuline soolehaigus

Uuring VIT-IV-CL-008 oli randomiseeritud avatud uuring, mis võrdles Ferinjecti efektiivsust suukaudse raudsulfaadiga rauavaegusaneemia vähendamisel põletikulise soolehaigusega uuritavatel. Uuritavad said kas Ferinjecti (n=111) ühekordsetes annustes kuni 1000 mg rauda üks kord nädalas, kuni saavutati nende individuaalne arvatud kumulatiivne rauaannus (Ganzoni valemi järgi) (keskmine kumulatiivne rauaannus: 1490 mg), või 100 mg raudsulfaadina (n=49) 12 nädala jooksul. Ferinjecti saanud uuritavatel oli keskmine Hb suurenemine algusest kuni 12. nädalani 3,83 g/dl, mis oli samaväärne raudsulfaadi raviga 12 nädala jooksul kaks korda ööpäevas (3,75 g/dl, p=0,8016). Uuring FER-IBD-07-COR oli randomiseeritud avatud uuring, kus võrreldi Ferinjecti efektiivsust raudsahharoosiga remiteeruva või nõrga põletikulise soolehaigusega uuritavatel. Ferinjecti saavaid uuritavaid annustati vastavalt lihtsustatud annustamisskeemile, kasutades algset Hb ja kehakaalu (vt lõik 4.2) ühekordsetes annustes kuni 1000 mg rauda, samas kui raudsahharoosi saavaid uuritavaid annustati vastavalt individuaalselt arvatud rauaannustega, kasutades Ganzoni valemit annustes 200 mg rauda, kuni saavutati kumulatiivne rauaannus. Uuritavaid jälgiti 12 nädalat. 65,88% Ferinjecti saanud uuritavatest (n=240, keskmine kumulatiivne rauaannus: 1,414 mg) võrreldes 53,6% raudsahharoosi saanud uuritavatega (n=235, keskmine kumulatiivne annus 1207 mg, p=0,004) reageeris 12. nädalal (ettenähtud Hb suurenemine ≥ 2 g/dl). 83,8% Ferinjectiga ravitud uuritavatest

võrreldes 75,9% raudsahharoosiga ravitud uuritavatega saavutas Hb suurenemise ≥ 2 g/dl või neil oli Hb normaalpiirides 12 nädalaks ($p=0,019$).

Naiste tervis

Sünnitusjärgne

Uuring VIT-IV-CL-009 oli randomiseeritud avatud samaväärsuse uuring, mis võrdles Ferinjecti ($n=227$) efektiivsust raudsulfaadi ($n=117$) efektiivsusega naistel, kellel oli sünnitusjärgne aneemia. Uuritavad said kas Ferinjecti ühekordsetes annustes kuni 1000 mg rauda, kuni saavutati nende individuaalne arvatud kumulatiivne rauaannus (Ganzoni valemi järgi) või 100 mg rauda suukaudse raudsulfaadina 12 nädala jooksul. Uuritavaid jälgiti 12 nädalat. Keskmine Hb muutus algusest kuni 12. nädalani oli 3,37 g/dl Ferinjecti grupis ($n=179$, keskmine kumulatiivne rauaannus: 1347 mg) võrreldes 3,29 g/dl raudsulfaadi grupis ($n=89$), näidates sarnast tulemust ravigruppide vahel.

Rasedus

Intravenoosseid rauaravimeid ei ole lubatud raseduse ajal kasutada, välja arvatud vältimatu vajaduse korral. Ferinjecti ravi peaks jääma teise ja kolmandasse trimestrisse, kui leitakse, et kasu kaalub üle potentsiaalse riski nii emale kui ka lootele, vt lõik 4.6.

Piiratud ohutusandmed rasedate kohta on saadaval uuringust FER-ASAP-2009-01, mis oli randomiseeritud, avatud uuring, millega võrreldi Ferinjecti ($n=121$) ning suukaudse raudsulfaadi ($n=115$) toimet 12-nädalase raviperioodi jooksul rauavaegusaneemiaga rasedatel naistel raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Uuritavatele manustati Ferinjecti 1000 mg kumulatiivsetes annustes või 1500 mg rauda (keskmine kumulatiivne annus: 1029 mg rauda) skriinimisel mõõdetud Hb ja kehakaalu alusel või 100 mg suukaudse raua kujul kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul. Raviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli Ferinjecti ja suukaudse rauaga ravitud naistel sarnane (11,4% Ferinjecti grupis ning 15,3% suukaudse rauaga grupis). Kõige enam täheldatud raviga seotud kõrvaltoimed olid iiveldus, valu ülakõhus ja peavalu. Nii vastsündinute Apgari hinded kui ka vastsündinute rauaparameetrid olid ravirühmades sarnased.

Ferritiinitaseme jälgimine pärast asendusravi

Uuringu VIT-IV-CL-008 käigus saadud piiratud andmeid näitavad, et ferritiinitasemed langevad 2.–4. nädalal pärast asendusravi järsult ning seejärel aeglasemalt. Keskmsed ferritiinitasemed ei langenud uuringu 12 nädala pikkuse järelkontrolli käigus tasemele, kus oleks võinud kaaluda ravi kordamist. Seega ei näita saadaolevad andmed selgelt, millal on optimaalne aeg ferritiinitaseme uuesti testimiseks, kuid ferritiinitaseme hindamine enne, kui asendusravist on möödunud 4 nädalat, paistab olevat enneaegne. Seetõttu on soovitatav, et meditsiinilise lähtub ferritiinitaseme edasisel taastamisel individuaalse patsiendi seisundist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Positron-emissioon-tomograafia abil tõendati, et Ferinjecti ^{59}Fe ja ^{52}Fe elimineerus kiiresti verest, kandus edasi luuüdisse ja ladestus maksa ja põrna.

Pärast ühekordse Ferinjecti annuse 100 kuni 1000 mg rauda manustamist rauavaegusega uuritavatele saavutatakse maksimaalne seerumi kogu rauatase 37 mikrogrammi/ml kuni 333 mikrogrammi/ml vastavalt 15 minuti kuni 1,21 tunni pärast. Keskse osa maht vastab hästi plasma mahule (ligikaudu 3 liitrit).

Süstitud või infundeeritud raud kadus plasmast kiiresti, lõplik poolväärtusaeg oli 7 kuni 12 tundi, keskmine residentsusaeg (MRT) 11 kuni 18 tundi. Neerude kaudu elimineerus rauda väga vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse prekliinilised uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele. Prekliinilised uuringud näitavad, et Ferinjectist vabanev raud läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima piiratud kontrollitud kogustes. Reproduktiivtoksikoloogilistes uuringutes rauaga küllastatud küülikutega seostati Ferinjecti vähemtähtsate kõrvalekalletega loote luustikus. Fertiilsusuuringutes rottidega ei avaldunud toimet ei isas- ega emasloomade fertiilsusele.

Pikaajalisi loomkatseid Ferinjecti potentsiaalse kantserogeensuse hindamiseks ei ole läbi viidud. Allergilist ega immunotoksilist potentsiaali ei täheldatud. Kontrollitud *in vivo* test ei näidanud Ferinjecti ristreaktiivsust dekstraanivastaste antikehadega. Pärast Ferinjecti intravenooset manustamist paikset ärritust ega talumatust ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Sobivus muude anumatega peale polüetüleen- ja klaasanumate ei ole teada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Kõlblikkusaeg müügipakendis ravimil:
3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmakordset avamist:
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb parenteraalsed preparaadid kohe ära kasutada.

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist steriilse 0,9-massi-mahu% naatriumkloriidi lahusega:
Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb parenteraalsed preparaadid kohe pärast lahjendamist steriilse 0,9-massi-mahu% naatriumkloriidi lahusega ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ferinject'i tarnitakse sulguriga (bromobutüülkummist) suletud ja alumiiniumkorgiga kaetud viaalides (I tüüpi klaasist), mis sisaldavad:

- 2 ml lahust, mis sisaldab 100 mg rauda. Saadaval pakendi suurustes 1, 2 ja 5 viaali.
- 10 ml lahust, mis sisaldab 500 mg rauda. Saadaval pakendi suurustes 1, 2 ja 5 viaali.
- 20 ml lahust, mis sisaldab 1000 mg rauda. Saadaval pakendi suuruses 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist kontrollige viaale visuaalselt sademe ja vigastuste suhtes. Kasutage ainult sademeta, homogeenset lahust.

Iga Ferinjecti viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ferinjecti tohib lahjendada ainult steriilse 0,9-massi-mahu% naatriumkloriidi lahusega. Muid intravenoosseid lahjendamislahuseid ega ravimeid ei tohi kasutada sadestumise ja/või koostoimete ohu tõttu. Lahjendamisjuhiseid vt lõik 4.2.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Prantsusmaa
Tel. +33 (0)141065890
Fax +33 (0)141065899

8. MÜÜGILOA NUMBER

556607

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.08.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2019