▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ferinject 50 mg ferro/mL soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene carbossimaltoso ferrico corrispondente a 50 mg di ferro.

Ogni flaconcino da 2 mL contiene carbossimaltoso ferrico corrispondente a 100 mg di ferro.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene carbossimaltoso ferrico corrispondente a 500 mg di ferro.

Ogni flaconcino da 20 mL contiene carbossimaltoso ferrico corrispondente a 1.000 mg di ferro.

Eccipiente(i) con effetti noti

Un mL di soluzione contiene fino a 5,5 mg (0,24 mmol) di sodio, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione. Soluzione acquosa non trasparente, di colore marrone scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ferinject è indicato per il trattamento della carenza di ferro, quando (vedere paragrafo 5.1):

- i preparati a base di ferro per via orale sono inefficaci.
- i preparati a base di ferro per via orale non possono essere usati.
- si ravvisa la necessità clinica di una rapida disponibilità di ferro.

La diagnosi della carenza di ferro deve essere effettuata sulla base dei test di laboratorio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Monitorare attentamente i pazienti per segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità durante e dopo ogni somministrazione di Ferinject.

Ferinject deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione in relazione alle reazioni avverse per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione di Ferinject (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La posologia di Ferinject segue un approccio graduale: [1] determinazione del fabbisogno di ferro individuale, [2] calcolo e somministrazione della(e) dose(i) di ferro e [3] valutazioni post-ripristino dei valori di ferro. Questi passaggi sono illustrati qui di seguito:

Passaggio 1: Determinazione del fabbisogno di ferro

Il fabbisogno di ferro individuale per il ripristino con l'aiuto di Ferinject è determinato sulla base del peso corporeo e del livello di emoglobina (Hb) del paziente. Per la determinazione del fabbisogno di ferro, fare riferimento alla Tabella 1:

Tabella 1: Determinazione del fabbisogno di ferro

Hb		Peso corporeo del paziente		
g/dL	mmol/L	inferiore a 35 kg	da 35 kg a <70 kg	≥ 70 kg e oltre
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
da 10 a <14	da 6,2 a <8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

La carenza di ferro deve essere confermata da test di laboratorio, come indicato al paragrafo 4.1.

Passaggio 2: Calcolo e somministrazione della(e) massima(e) dose(i) individuale(i) di ferro

In base al fabbisogno di ferro determinato sopra, la(e) dose(i) appropriata(e) di Ferinject devono essere somministrate tenendo conto di quanto segue:

Una singola somministrazione di Ferinject non deve superare:

- 15 mg di ferro/kg di peso corporeo (per la somministrazione mediante iniezione endovenosa) o 20 mg ferro/kg di peso corporeo (per la somministrazione mediante infusione endovenosa)
- 1.000 mg di ferro (20 mL di Ferinject)

La dose massima cumulativa raccomandata di Ferinject è 1.000 mg di ferro (20 mL di Ferinject) alla settimana.

Passaggio 3: Valutazioni post-ripristino dei valori di ferro

Il medico deve eseguire una rivalutazione in base alle condizioni del singolo paziente. Il livello di Hb deve essere rivalutato ad almeno 4 settimane dopo l'ultima somministrazione di Ferinject per lasciare un tempo sufficiente per l'eritropoiesi e l'utilizzazione del ferro. Nel caso in cui il paziente richieda un'ulteriore ripristino di ferro, è necessario ricalcolarne il fabbisogno usando la Tabella 1, sopra (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione speciale - Pazienti con malattia renale cronica emodialisi-dipendente

In pazienti con malattia renale cronica emodialisi-dipendente una singola dose massima giornaliera di 200 mg di ferro non deve essere superata (vedere anche paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'uso di Ferinject non è stato studiato nei bambini, pertanto questo medicinale non è raccomandato nei bambini al di sotto di 14 anni.

Modo di somministrazione

Ferinject deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa:

- mediante iniezione o
- mediante infusione o
- durante una seduta di emodialisi immesso non diluito direttamente nell'ingresso venoso del dializzatore

Ferinject non deve essere somministrato per via sottocutanea o intramuscolare.

Iniezione endovenosa

Ferinject può essere somministrato mediante iniezione endovenosa usando una soluzione non diluita. La dose singola massima è 15 mg di ferro/kg di peso corporeo ma non deve superare 1.000 mg di ferro. Le velocità di somministrazione sono mostrate nella Tabella 2:

Tabella 2: Velocità di somministrazione di Ferinject per iniezione endovenosa

Volume di Ferinject richiesto	Dose di ferro equivalente	Velocità di somministrazione/Tempo di somministrazione minimo
da 2 a 4 mL	da 100 a 200 mg	Nessun tempo minimo prescritto
da >4 a 10 mL	da >200 a 500 mg	100 mg di ferro/min
da >10 a 20 mL	da >500 a 1.000 mg	15 minuti

Infusione endovenosa

Ferinject può essere somministrato mediante infusione endovenosa; in questo caso deve essere diluito. La dose singola massima è 20 mg di ferro/kg di peso corporeo ma non deve superare 1.000 mg di ferro.

Per infusione, Ferinject deve essere diluito esclusivamente in una soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V come mostrato nella Tabella 3. Nota: per ragioni di stabilità, Ferinject non deve essere diluito a concentrazioni inferiori a 2 mg di ferro/mL (escluso il volume della soluzione di carbossimaltoso ferrico). Per ulteriori istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Tabella 3: Piano di diluizione di Ferinject per infusione endovenosa

Volume di Ferinject richiesto	Dose di ferro equivalente	Quantità massima di soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V	Tempo minimo di somministrazione
da 2 a 4 mL	da 100 a 200 mg	50 mL	Nessun tempo minimo prescritto
da >4 a 10 mL	da >200 a 500 mg	100 mL	6 minuti
da > 10 a 20 mL	da > 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minuti

4.3 Controindicazioni

L'uso di Ferinject è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo, a Ferinject o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Nota ipersensibilità grave ad altri prodotti a base di ferro per uso parenterale.
- Anemia non attribuibile a carenza di ferro, ad es. altra anemia microcitica.
- Evidenza di sovraccarico di ferro o disturbi dell'utilizzo del ferro.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Preparazioni a base di ferro somministrate per via parenterale possono causare reazioni di ipersensibilità che includono reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi e potenzialmente fatali. Sono state anche segnalate reazioni di ipersensibilità dopo dosi di complessi a base di ferro per uso parenterale già somministrate in precedenza e senza incidenti. Sono stati segnalati casi di reazioni di ipersensibilità che sono progrediti fino alla sindrome di Kounis (arteriospasma coronarico allergico acuto che può provocare infarto miocardico, vedere paragrafo 4.8).

Il rischio aumenta per i pazienti con allergie note che includono allergie ai farmaci, compresi i pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altre allergie atopiche.

Esiste anche un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità ai complessi a base di ferro per uso parenterale in pazienti in condizioni infiammatorie o di natura immunitaria (per. es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide).

Ferinject deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. Ogni paziente deve essere tenuto sotto osservazione in relazione alle reazioni avverse per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione di Ferinject.

Se durante la somministrazione si presentano reazioni di ipersensibilità o segni di intolleranza, si deve interrompere il trattamento immediatamente. Devono essere disponibili apparecchiature per la rianimazione cardiorespiratoria e attrezzature per gestire reazioni acute anafilattiche/anafilattoidi, che comprendono una soluzione iniettabile di adrenalina 1:1000. Deve essere somministrato in modo appropriato un trattamento ulteriore di antistaminici e/o corticosteroidi.

Osteomalacia ipofosfatemica

Ipofofosfemia sintomatica che causa osteomalacia e fratture che richiedono un intervento clinico incluso un intervento chirurgico è stata segnalata dall'esperienza post marketing. Ai pazienti deve essere chiesto di consultare un medico se avvertono un peggioramento dell'affaticamento con mialgie o dolore osseo. Il fosfato sierico deve essere monitorato nei pazienti che ricevono somministrazioni multiple a dosi più elevate o un trattamento a lungo termine e in quelli con fattori di rischio esistenti per ipofofosfemia. In caso di ipofofosfemia persistente, il trattamento con carbossimaltoso ferrico deve essere rivalutato.

Compromissione epatica o danno renale

Nei pazienti con disfunzione epatica, il ferro per via parenterale deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio /rischio. La somministrazione di ferro per via parenterale deve essere evitata nei pazienti con disfunzione epatica in cui il sovraccarico di ferro sia un fattore precipitante, in particolare in caso di porfiria cutanea tarda (PCT). Si raccomanda di tenere sotto attento controllo lo stato marziale al fine di evitare il sovraccarico di ferro.

Non sono disponibili dati relativi alla sicurezza di dosi singole maggiori a 200 mg di ferro in pazienti affetti da malattie renali croniche dipendenti da emodialisi.

Infezione

Il ferro per via parenterale deve essere usato con cautela in caso di infezione acuta o cronica, asma, eczema o allergie atopiche. Si raccomanda di interrompere il trattamento con Ferinject nei pazienti con batteriemia in corso. Quindi, in pazienti con infezione cronica deve essere eseguita una valutazione del rapporto beneficio/rischio, tenendo in considerazione la soppressione dell'eritropoiesi.

Stravaso

Durante la somministrazione di Ferinject è necessario usare cautela per evitare stravaso. Lo stravaso di Ferinject nella sede della somministrazione può dar luogo a irritazione della cute e a colorazione marrone potenzialmente di lunga durata della sede della somministrazione. In caso di stravaso, la somministrazione di Ferinject deve essere immediatamente interrotta.

Eccipienti

Questo medicinale contiene fino a un massimo di 5,5 mg (0,24 mmol) di sodio per mL di soluzione non diluita, equivalente allo 0,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Popolazione pediatrica

L'uso di Ferinject non è stato studiato nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assorbimento di ferro per via orale è ridotto in caso di somministrazione concomitante di preparati a base di ferro per via parenterale. Pertanto, se richiesto, la terapia marziale per via orale non deve essere iniziata per almeno 5 giorni dopo l'ultima somministrazione di Ferinject.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Esistono dati limitati sull'uso di Ferinject nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.1). Pertanto prima dell'uso in gravidanza è necessaria un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e Ferinject non deve essere usato in gravidanza se non chiaramente necessario.

Un'anemia da carenza di ferro che si presenta nel primo trimestre di gravidanza può in molti casi essere trattata con ferro per via orale. Il trattamento con Ferinject deve essere limitato al secondo e al terzo trimestre se si giudica che il beneficio superi il rischio potenziale sia per la madre che per il feto.

La bradicardia fetale può verificarsi in seguito alla somministrazione di ferro parenterale. Di solito è transitoria e conseguenza di una reazione di ipersensibilità nella madre. Il feto deve essere attentamente monitorato durante la somministrazione endovenosa di ferro parenterale alle donne in gravidanza.

I dati sugli animali indicano che il ferro rilasciato da Ferinject può attraversare la barriera placentare e che l'uso durante la gravidanza può influire sullo sviluppo scheletrico del feto (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Gli studi clinici hanno dimostrato che il trasferimento di ferro da Ferinject nel latte materno è trascurabile ($\leq 1\%$). Sulla base dei dati limitati disponibili sulle donne in allattamento, è improbabile che Ferinject rappresenti un rischio per il lattante.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Ferinject sulla fertilità umana. La fertilità non è stata alterata dopo una terapia con Ferinject in studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È improbabile che Ferinject alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La Tabella 4 presenta le reazioni avverse da farmaci (ADR) riportate durante studi clinici in cui >8.000 soggetti hanno ricevuto Ferinject nonché quelle riportate dall'esperienza successiva all'immissione in commercio (per i dettagli vedere le note della tabella).

L'ADR riportata più spesso è la nausea (presente nel 2,9% dei soggetti), seguita da reazioni in sede di iniezione/infusione, ipofosfatemia, cefalea, vampate, capogiro e ipertensione. Le reazioni in sede di iniezione/infusione comprendono parecchie ADR che singolarmente sono non comuni o rare.

L'ADR più grave è rappresentata da reazioni anafilattoidi/anafilattiche (rare); sono stati riportati decessi. Per ulteriori dettagli vedere il paragrafo 4.4.

Tabella 4: Reazioni avverse da farmaci osservate durante le sperimentazioni cliniche e l'esperienza post-immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota⁽¹⁾
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Reazioni anafilattoidi/anafilattiche	

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota⁽¹⁾
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipofosfemia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Parestesia, disgeusia	Perdita di coscienza ⁽¹⁾	Perdita di coscienza ⁽¹⁾
Disturbi psichiatrici			Ansia ⁽²⁾	
Patologie cardiache		Tachicardia		Sindrome di Kounis ⁽¹⁾
Patologie vascolari	Vampate, ipertensione	Ipotensione	Flebite, sincope ⁽²⁾ , presincope ⁽²⁾	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Broncospasmo ⁽²⁾	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, dispepsia, dolore addominale, costipazione, diarrea	Flatulenza	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, orticaria, eritema, eruzione cutanea ⁽³⁾	Angioedema ⁽²⁾ , pallore ⁽²⁾ , alterazione del colore della pelle a distanza ⁽²⁾	Edema della faccia ⁽¹⁾
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia, lombalgia, artralgia, dolore agli arti, spasmi muscolari		Osteomalacia ipofosfemica ⁽¹⁾
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede di iniezione/infusione ⁽⁴⁾	Febbre, affaticamento, dolore toracico, edema periferico, brividi	Malessere, malattia simil-influenzale (con insorgenza da alcune ore a diversi giorni) ⁽²⁾	

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota ⁽¹⁾
Esami diagnostici		Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma glutamil transferasi, aumento dei livelli ematici di lattato deidrogenasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica		

1 ADR riportate esclusivamente in ambito post-immissione in commercio, stimate come rare.

2 ADR riportate in ambito post-immissione in commercio sono state osservate anche in ambito clinico.

3 Include i seguenti termini preferiti: eruzione cutanea (singola ADR determinata come non comune) ed esantema eritematoso, generalizzato, maculare, maculo-papulare, pruriginoso (tutte le singole ADR determinate come rare).

4 Include, ma non solo, i seguenti termini preferiti: dolore, ematoma, alterazione del colore, stravaso, irritazione, reazione in sede di iniezione/infusione (tutte le singole ADR determinate come non comuni) e parestesia (singola ADR determinata come rara).

Nota: ADR = reazione avversa da farmaci.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di Ferinject in quantità superiore a quella necessaria per correggere la carenza di ferro al momento della somministrazione può provocare un accumulo di ferro nei siti di deposito, portando infine a emosiderosi. Il monitoraggio dei parametri marziali, quali ferritina sierica e saturazione della transferrina, può essere utile nel rilevamento dell'accumulo di ferro. Se si verifica un accumulo di ferro, trattare in base alla pratica medica standard, per esempio, prendere in considerazione l'uso di un chelante del ferro.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ferro trivalente, preparato parenterale, codice ATC: B03AC

Ferinject soluzione iniettabile/per infusione è una soluzione colloidale di carbossimaltoso ferrico, un complesso di ferro.

Il complesso è formulato per fornire, in modo controllato, ferro utilizzabile dalle proteine di trasporto e di deposito del ferro nel corpo (transferrina e ferritina, rispettivamente).

L'utilizzo di ^{59}Fe da Ferinject marcato radioattivamente da parte di globuli rossi era compreso tra il 91% e il 99% in soggetti con carenza di ferro (ID) e tra il 61% e l'84% in soggetti con anemia renale a 24 giorni post-dose.

Il trattamento con Ferinject produce un aumento della conta reticolocitaria, dei livelli di ferritina sierica e dei livelli di TSAT entro gli intervalli di normalità.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Ferinject sono state studiate in diverse aree terapeutiche in cui era necessaria la somministrazione endovenosa di ferro per correggere una carenza di ferro. I principali studi sono descritti più dettagliatamente di seguito.

Cardiologia

Insufficienza cardiaca cronica

Lo studio CONFIRM-HF era uno studio in doppio cieco, randomizzato, a 2 bracci, che confrontava Ferinject (n=150) vs placebo (n=151) in soggetti con insufficienza cardiaca cronica e carenza di ferro per un periodo di trattamento di 52 settimane. Al Giorno 1 e alla Settimana 6 (fase di correzione), i soggetti ricevevano Ferinject in base a una griglia di dosaggio semplificata usando il valore iniziale di Hb e il peso corporeo allo screening (vedere paragrafo 4.2), placebo o nessuna dose. Alle settimane 12, 24 e 36 (fase di mantenimento) i soggetti ricevevano Ferinject (500 mg di ferro) o placebo, se la ferritina sierica era <100 ng/mL o 100–300 ng/mL con TSAT <20%. Il beneficio del trattamento con Ferinject rispetto al placebo era dimostrato con l'endpoint primario di efficacia, la variazione del test del cammino in 6 minuti (6MWT) dal momento iniziale alla Settimana 24 (33 ± 11 metri, $p=0,002$). Questo effetto permaneva per tutto lo studio fino alla Settimana 52 (36 ± 11 metri, $p<0,001$).

Lo studio EFFECT-HF era uno studio randomizzato, in aperto (con valutazione dell'endpoint in cieco), a 2 bracci, che confrontava Ferinject (n=86) rispetto alla terapia standard (n=86) in soggetti con insufficienza cardiaca cronica e ID per un periodo di trattamento di 24 settimane. Al Giorno 1 e alla Settimana 6 (fase di correzione), i soggetti ricevevano Ferinject in base a una griglia di dosaggio semplificata usando il valore basale di Hb e il peso corporeo allo screening (vedere paragrafo 4.2) o la terapia standard. Alla Settimana 12 (fase di mantenimento) i soggetti ricevevano Ferinject (ferro 500 mg) o la terapia standard, se la ferritina sierica era <100 ng/mL o compresa tra 100 e 300 ng/mL e il livello di TSAT era <20%. Il beneficio del trattamento con Ferinject rispetto alla terapia standard era dimostrato con l'endpoint primario di efficacia, la variazione alla Settimana 24 rispetto al basale del valore di VO_2 al picco aggiustato in base al peso (LS medio $1,04 \pm 0,44$, $p=0,02$).

Nefrologia

Malattia renale cronica dipendente da emodialisi

Lo studio VIT-IV-CL-015 era uno studio randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto che confrontava Ferinject (n=97) e saccarosio ferro (n=86) in soggetti con anemia ID sottoposti a emodialisi. I soggetti ricevevano Ferinject o saccarosio ferro 2-3 volte alla settimana in dosi singole di 200 mg di ferro direttamente nel dializzatore finché non veniva raggiunta la dose di ferro cumulativo calcolata individualmente (dose media di ferro cumulativa sotto forma di Ferinject: 1.700 mg). L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti che raggiungeva un aumento di Hb $\geq 1,0$ g/dl a 4 settimane dall'inizio dello studio. A 4 settimane dall'inizio dello studio, il 44,1% rispondeva al trattamento con Ferinject (aumento di Hb $\geq 1,0$ g/dl) rispetto al 35,3% per il saccarosio ferro ($p=0,2254$).

Malattia renale cronica non dipendente da dialisi

Lo studio 1VIT04004 era uno studio randomizzato con controllo attivo, in aperto che valutava la sicurezza e l'efficacia di Ferinject (n=147) vs ferro orale (n=103). I soggetti del gruppo Ferinject ricevevano 1.000 mg di ferro all'inizio dello studio e 500 mg di ferro ai giorni 14 e 28, se TSAT era <30% e la ferritina sierica era <500 ng/mL nella rispettiva visita. I soggetti del braccio con ferro orale ricevevano 65 mg di ferro TID sotto forma di solfato ferroso dall'inizio dello studio al giorno 56. I soggetti venivano sottoposti a follow-up fino al giorno 56. L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti che raggiungeva un aumento di Hb $\geq 1,0$ g/dl in qualsiasi momento tra l'inizio e

la fine dello studio o il momento di intervento. Ciò veniva raggiunto dal 60,54% dei soggetti che ricevevano Ferinject vs il 34,7% dei soggetti nel gruppo con ferro orale ($p < 0,001$). La variazione media dell'emoglobina al giorno 56/fine dello studio era 1,0 g/dl nel gruppo Ferinject e 0,7 g/dl nel gruppo con ferro orale ($p = 0,034$, CI 95%: 0,0-0,7).

Gastroenterologia

Malattia infiammatoria intestinale

Lo studio VIT-IV-CL-008 era uno studio randomizzato in aperto che confrontava l'efficacia di Ferinject vs solfato ferroso orale nel ridurre l'anemia ID in soggetti con malattia infiammatoria intestinale (IBD). I soggetti ricevevano Ferinject ($n = 111$) in dosi singole fino a 1.000 mg di ferro una volta alla settimana fino al raggiungimento della dose di ferro calcolata individualmente (mediante la formula di Ganzoni), (dose media di ferro cumulativa: 1.490 mg) o 100 mg di ferro BID come solfato ferroso ($n = 49$) per 12 settimane. Alla settimana 12, i soggetti che ricevevano Ferinject presentavano un aumento medio di Hb rispetto all'inizio dello studio di 3,83 g/dl, valore non inferiore a quello ottenuto con 12 settimane di terapia BID con solfato ferroso (3,75 g/dl, $p = 0,8016$).

Lo studio FER-IBD-07-COR era uno studio randomizzato in aperto che confrontava l'efficacia di Ferinject vs saccarosio ferro in soggetti con IBD in remissione o lieve. Il dosaggio dei soggetti che ricevevano Ferinject veniva determinato in base a una griglia di dosaggio semplificata usando il valore iniziale di Hb e il peso corporeo (vedere paragrafo 4.2) in dosi singole fino a 1.000 mg di ferro mentre nei soggetti che ricevevano saccarosio ferro le dosi di ferro erano calcolate individualmente usando la formula di Ganzoni in dosi di 200 mg di ferro fino al raggiungimento della dose di ferro cumulativa. Il follow-up dei soggetti è stato effettuato per 12 settimane. Il 65,8% dei soggetti che riceveva Ferinject ($n = 240$; dose media di ferro cumulativa: 1.414 mg) vs 53,6% che riceveva il saccarosio ferro ($n = 235$; dose media cumulativa 1.207 mg; $p = 0,004$) aveva mostrato una risposta alla settimana 12 (definita come aumento di Hb ≥ 2 g/dl). L'83,8% di soggetti trattati con Ferinject vs il 75,9% dei soggetti trattati con saccarosio ferro raggiungeva un aumento di Hb ≥ 2 g/dl o aveva un Hb compreso entro limiti normali alla settimana 12 ($p = 0,019$).

Salute delle donne

Post-partum

Lo studio VIT-IV-CL-009 era uno studio randomizzato di non inferiorità, in aperto che confrontava l'efficacia di Ferinject ($n = 227$) vs solfato ferroso ($n = 117$) in donne con anemia post-partum. I soggetti avevano ricevuto Ferinject in dosi singole fino a 1.000 mg di ferro fino al raggiungimento della dose di ferro cumulativa calcolata individualmente (secondo la formula di Ganzoni) o 100 mg di ferro come solfato ferroso orale BID per 12 settimane. Il follow-up dei soggetti è stato effettuato per 12 settimane. La variazione media di Hb rispetto al valore iniziale alla settimana 12 era 3,37 g/dl nel gruppo con Ferinject ($n = 179$; dose media di ferro cumulativa: 1.347 mg) vs 3,29 g/dl nel gruppo con solfato ferroso ($n = 89$), mostrando la non inferiorità tra i trattamenti.

Gravidanza

I medicinali endovenosi a base di ferro non devono essere usati in gravidanza se non chiaramente necessario. Il trattamento con Ferinject deve essere limitato al secondo e al terzo trimestre se si giudica che il beneficio superi il rischio potenziale sia per la madre che per il feto, vedere paragrafo 4.6.

Dati di sicurezza limitati in donne in gravidanza sono stati forniti dallo studio FER-ASAP--2009-01, uno studio randomizzato, in aperto che confrontava Ferinject ($n = 121$) vs solfato ferroso orale ($n = 115$) in donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza con anemia da carenza di ferro per un periodo di trattamento di 12 settimane. I soggetti ricevevano Ferinject a dosi cumulative di 1.000 mg o 1.500 mg di ferro (dose cumulativa media: 1.029 mg di ferro) in base al valore di Hb e al peso corporeo allo screening o 100 mg di ferro per via orale BID per 12 settimane. L'incidenza degli eventi avversi correlati al trattamento era simile tra le donne trattate con Ferinject e quelle trattate con ferro per via orale (11,4% gruppo Ferinject; 15,3% gruppo ferro per via orale). Gli eventi avversi correlati al trattamento riportati più comunemente erano nausea, dolore all'addome superiore e cefalea. I punteggi di Apgar dei neonati nonché i parametri del ferro neonatali erano simili tra i gruppi di trattamento.

Monitoraggio della ferritina dopo terapia integrativa

Lo studio VIT-IV-CL-008 ha fornito dati limitati che dimostrano che i livelli di ferritina si riducono rapidamente 2-4 settimane dopo l'integrazione e più lentamente in fase successiva. Durante le 12 settimane di follow-up dello studio i livelli medi di ferritina non erano scesi a valori tali da indurre a prendere in considerazione il ritrattamento. Quindi i dati disponibili non hanno indicato chiaramente un periodo ottimale per la rivalutazione della ferritina, tuttavia la valutazione dei livelli di ferritina prima di 4 settimane dopo la terapia integrativa appare prematuro. È quindi consigliabile che il medico effettui una ulteriore rivalutazione della ferritina in base alle condizioni del singolo paziente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La tomografia a emissione di positroni ha dimostrato che ^{59}Fe e ^{52}Fe derivato da Ferinject viene rapidamente eliminato dal sangue, trasferito al midollo osseo e depositato nel fegato e nella milza.

Dopo la somministrazione di una dose singola di Ferinject da 100 a 1.000 mg di ferro in soggetti ID, si ottengono livelli sierici totali massimi di ferro da 37 $\mu\text{g/mL}$ fino a 333 $\mu\text{g/mL}$ rispettivamente dopo 15 minuti e 1,21 ore. Il volume del compartimento centrale corrisponde bene al volume plasmatico (circa 3 litri).

Eliminazione

Il ferro iniettato o infuso è stato eliminato rapidamente dal plasma, l'emivita terminale variava da 7 a 12 ore e il tempo medio di residenza (MRT) da 11 a 18 ore. L'eliminazione del ferro per via renale era trascurabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Gli studi preclinici indicano che il ferro rilasciato da Ferinject attraversa la barriera placentare e viene escreto nel latte in quantità limitate e controllate. Negli studi di tossicità riproduttiva su conigli con abbondanti livelli di ferro, Ferinject è stato associato ad anomalie scheletriche minori nel feto. In uno studio sulla fertilità nei ratti, non sono stati registrati effetti sulla fertilità, né nei maschi, né nelle femmine. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di Ferinject. Non è stata osservata evidenza di potenziale allergico o immunotossico. Un test *in vivo* controllato ha dimostrato l'assenza di reattività crociata di Ferinject con anticorpi anti-destrano. Non è stata osservata irritazione locale o intolleranza dopo la somministrazione endovenosa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non è nota la compatibilità del medicinale con contenitori diversi da polietilene e vetro.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale come confezionato per la vendita:
3 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore:

Dal punto di vista microbiologico, i preparati per somministrazione parenterale devono essere utilizzati immediatamente.

Periodo di validità dopo diluizione con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V:

Dal punto di vista microbiologico, i preparati per somministrazione parenterale devono essere utilizzati immediatamente dopo la diluizione con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione o la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ferinject è fornito in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo di gomma bromobutilica e cappuccio di alluminio contenente:

2 mL di soluzione corrispondenti a 100 mg di ferro. Disponibile in confezioni da 1 e 5 flaconcini.

10 mL di soluzione corrispondenti a 500 mg di ferro. Disponibile in confezioni da 1 e 5 flaconcini.

20 mL di soluzione corrispondenti a 1000 mg di ferro. Disponibile in confezioni da 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'uso, ispezionare visivamente i flaconcini per verificare l'eventuale presenza di sedimenti o danneggiamento. Usare solo i flaconcini che contengono una soluzione omogenea e priva di sedimenti.

Ogni flaconcino di Ferinject è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ferinject deve essere miscelato unicamente con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V. Non devono essere utilizzati altre soluzioni né altri agenti terapeutici per la diluizione endovenosa, a causa della possibilità di precipitazione e/o interazione. Per le istruzioni sulla diluizione, vedere paragrafo 4.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040251011 - "50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE /PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 2 ML

AIC n. 040251023 - "50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE / PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 2 ML

AIC n. 040251035 - "50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE / PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 10 ML

AIC n. 040251047 - "50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE / PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 10 ML

AIC n. 040251074 - "50 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE / PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 20 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 Ottobre 2011

Data del rinnovo più recente: 18 Giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Settembre 2021