

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FERINJECT 50 mg/mL, dispersion injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de dispersion contient du carboxymaltose ferrique correspondant à 50 mg de fer.

Chaque flacon de 2 mL contient du carboxymaltose ferrique correspondant à 100 mg de fer.

Chaque flacon de 10 mL contient du carboxymaltose ferrique correspondant à 500 mg de fer.

Chaque flacon de 20 mL contient du carboxymaltose ferrique correspondant à 1 000 mg de fer.

Excipient(s) à effet notoire :

1 mL de dispersion contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol) de sodium, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable/pour perfusion.

Solution aqueuse, non transparente, de couleur brun foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FERINJECT est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque (voir rubrique 5.1) :

- les préparations orales de fer ne sont pas efficaces.
- les préparations orales de fer ne peuvent pas être utilisées.
- il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement.

Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

4.2. Posologie et mode d'administration

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de FERINJECT.

FERINJECT doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de FERINJECT (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie de FERINJECT est déterminée en plusieurs étapes :

[1] détermination des besoins individuels en fer,

[2] calcul de la ou des doses de fer à administrer

[3] examens de contrôle après la supplémentation en fer.

Ces étapes sont décrites ci-dessous :

Etape 1 : Détermination des besoins en fer

Les besoins individuels en fer à supplémenter avec FERINJECT sont déterminés à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (Hb) du patient. Se reporter au Tableau 1 pour déterminer les besoins totaux en fer. 2 doses peuvent être nécessaires pour combler les besoins totaux en fer, voir l'étape 2 pour les doses individuelles maximales de fer.

La carence martiale doit être confirmée par des examens biologiques, comme indiqué à la rubrique 4.1.

Tableau 1 : Détermination des besoins totaux en fer

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	mmol/l	inférieur à 35 kg	de 35 kg à < 70 kg	70 kg et plus
< 10	< 6,2	30 mg/kg de poids corporel	1 500 mg	2 000 mg
de 10 à < 14	de 6,2 à < 8,7	15 mg/kg de poids corporel	1 000 mg	1 500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg de poids corporel	500 mg	500 mg

Etape 2 : Calcul de la ou des doses individuelles maximales de fer à administrer

La ou les doses appropriées de FERINJECT, basées sur les besoins totaux en fer déterminés, doivent être administrées en tenant compte des points suivants :

Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus

Une administration unique de FERINJECT ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par injection intraveineuse) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par perfusion intraveineuse),
- 1 000 mg de fer (20 mL de FERINJECT).

La dose cumulée maximale recommandée de FERINJECT est de 1 000 mg de fer (20 mL de FERINJECT) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose.

Enfants et adolescents âgés de 1 à 13 ans

Une administration unique de FERINJECT ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel,
- 750 mg de fer (15 mL de FERINJECT).

La dose cumulée maximale recommandée de FERINJECT est de 750 mg de fer (15 mL de FERINJECT) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose.

Etape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer

Le clinicien doit procéder à la réévaluation en fonction de l'état du patient individuel. Le taux d'Hb doit être réévalué au moins 4 semaines après la dernière administration de Ferinject afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. Si le patient nécessite une nouvelle supplémentation en fer, les besoins en fer doivent être recalculés (voir étape 1).

Enfants âgés de moins d'un an

L'efficacité et la sécurité de FERINJECT n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins d'un an. L'utilisation de FERINJECT n'est donc pas recommandée chez les enfants de cette tranche d'âge.

Patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose quotidienne unique maximale de 200 mg de fer ne doit pas être dépassée chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (voir aussi rubrique 4.4).

L'efficacité et la sécurité de FERINJECT n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse. L'utilisation de FERINJECT n'est donc pas recommandée chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse.

Mode d'administration

FERINJECT doit être exclusivement administré par voie intraveineuse :

- par injection directe ou
- par perfusion, ou
- directement non dilué dans la ligne veineuse du dialyseur pendant une séance d'hémodialyse.

FERINJECT ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Injection intraveineuse

FERINJECT peut être administré en injection intraveineuse, sans dilution préalable. Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1 000 mg de fer. Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer. Les vitesses d'administration sont présentées dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Vitesses d'administration de FERINJECT par injection intraveineuse

Volume de FERINJECT requis	Dose de fer équivalente	Vitesse d'administration / Durée minimale d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	Pas de durée minimale prescrite
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mg de fer/min
> 10 à 20 mL	> 500 à 1 000 mg	15 minutes

Perfusion intraveineuse

FERINJECT peut être administré par perfusion intraveineuse. Il doit dans ce cas être dilué. Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose unique maximale est de 20 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1 000 mg de fer. Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer. Lors de la perfusion intraveineuse, FERINJECT doit exclusivement être dilué dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V, comme indiqué au Tableau 3. Remarque : pour des raisons de stabilité, FERINJECT ne doit pas être dilué à des concentrations inférieures à 2 mg de fer/mL (sans compter le volume de dispersion de carboxymaltose ferrique). Pour des informations complémentaires concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Tableau 3 : Schéma de dilution de FERINJECT pour perfusion intraveineuse

Volume de FERINJECT requis	Dose de fer équivalente	Quantité maximale de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V	Durée minimum d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	50 mL	Pas de durée minimale prescrite
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mL	6 minutes
> 10 à 20 mL	> 500 à 1000 mg	250 mL	15 minutes

4.3. Contre-indications

L'utilisation de FERINJECT est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active, à FERINJECT ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale.
- Anémie non liée à une carence martiale, par ex. autre anémie microcytaire.
- Signe de surcharge martiale ou trouble d'utilisation du fer.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité ayant progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

FERINJECT doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de FERINJECT. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1:1 000). Un traitement complémentaire par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Ostéomalacie hypophosphatémique

Une hypophosphatémie symptomatique entraînant une ostéomalacie et des fractures nécessitant une intervention clinique, notamment une intervention chirurgicale, a été rapportée dans le cadre de la post-commercialisation. Les patients doivent être invités à consulter un médecin s'ils ressentent une aggravation de la fatigue avec des myalgies ou des douleurs osseuses. Le phosphate sérique doit être surveillé chez les patients qui reçoivent plusieurs administrations à des doses plus élevées ou un traitement de longue durée, et chez ceux qui présentent des facteurs de risque existants d'hypophosphatémie. En cas d'hypophosphatémie persistante, le traitement par carboxymaltose ferrique doit être réévalué.

Atteinte de la fonction hépatique ou rénale

Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique, le fer par voie parentérale ne doit être administré qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer est à éviter chez les patients atteints d'anomalies fonctionnelles hépatiques où la surcharge martiale constitue un facteur déclenchant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Une surveillance étroite du bilan martial est conseillée afin d'éviter toute surcharge martiale.

Il n'existe aucune donnée de sécurité sur les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés recevant des doses uniques de plus de 200 mg.

Infection

Le fer parentéral doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, d'asthme, d'eczéma ou d'allergies atopiques. Il est conseillé d'interrompre le traitement par FERINJECT chez les patients présentant une bactériémie. Aussi, chez les patients souffrant d'une infection chronique, une évaluation du bénéfice/risque doit être réalisée en tenant compte de la suppression de l'érythropoïèse.

Extravasation

Il convient de prendre toutes les précautions pour éviter une extravasation lors de l'administration de FERINJECT. L'extravasation de FERINJECT au site d'administration peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune qui peut persister au site d'administration. En cas d'extravasation, l'administration de FERINJECT doit être interrompue immédiatement.

Excipients

FERINJECT contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol) de sodium par mL de dispersion non diluée.

Chaque flacon de 2 mL contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Chaque flacon de 10 mL contient jusqu'à 55 mg de sodium, ce qui équivaut à 2,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Chaque flacon de 20 mL contient jusqu'à 110 mg de sodium, ce qui équivaut à 5,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'absorption de fer oral, administré de façon concomitante à des formulations parentérales de fer, est réduite.

Par conséquent, si un traitement martial par voie orale est nécessaire, un délai de 5 jours après la dernière administration de FERINJECT doit être respecté.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'utilisation de FERINJECT chez la femme enceinte sont limitées (voir rubrique 5.1).

Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation de FERINJECT pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par FERINJECT est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de préparations parentérales à base de fer. Elle est généralement transitoire et consécutive à une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif pendant l'administration intraveineuse de préparations parentérales à base de fer à une femme enceinte.

Les études chez l'animal montrent que le fer libéré par FERINJECT peut traverser la barrière placentaire et que son utilisation durant la grossesse peut avoir un impact sur le développement du squelette chez le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les études cliniques ont montré que le transfert du fer de FERINJECT dans le lait maternel était négligeable ($\leq 1\%$). Selon les quelques données disponibles chez les femmes allaitantes, il est peu probable que FERINJECT constitue un risque pour l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant l'effet de FERINJECT sur la fertilité. Dans les études chez l'animal, le traitement par FERINJECT n'a pas affecté la fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'est pas attendu d'impact de FERINJECT sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables (EI) rapportés durant les études cliniques au cours desquelles FERINJECT a été administré à $> 9\,000$ sujets (dont plus de 100 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans) ainsi que ceux issus de l'expérience après mise sur le marché (voir les notes en bas de tableau pour plus de détails).

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la nausée (qui survient chez 3,2 % des sujets), suivi des réactions au site d'injection/de perfusion, de l'hypophosphatémie, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des étourdissements et de l'hypertension.

Les réactions au site d'injection/de perfusion sont composées d'effets indésirables signalés individuellement comme peu fréquents ou rares.

Les réactions anaphylactiques (rares) constituent l'effet indésirable le plus grave ; des cas d'issue fatale ont été rapportés. Voir rubrique 4.4 pour plus de détails.

Tableau 4 : Effets indésirables observés pendant les essais cliniques et au cours de l'expérience après mise sur le marché

Classes de systèmes d'organes	Fréquent (1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (1/1 000 à < 1/100)	Rare (1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée ⁽¹⁾
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réactions anaphylactiques	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie			
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements	Dysgueusie, paresthésie		Perte de connaissance ⁽¹⁾
Affections psychiatriques			Anxiété ⁽²⁾	
Affections cardiaques		Tachycardie		Syndrome de Kounis ⁽¹⁾
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices, hypertension	Hypotension	Présyncope ⁽²⁾ syncope ⁽²⁾ , phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Bronchospasme ⁽²⁾	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleurs abdominales, vomissements, constipation, diarrhée, dyspepsie	Flatulences	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée ⁽³⁾ , prurit, urticaire, érythème,	Angioedème ⁽²⁾ , coloration cutanée anormale à distance ⁽²⁾ , pâleur ⁽²⁾ ,	Œdème facial ⁽¹⁾
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, myalgie, extrémités douloureuses, douleurs dorsales, spasmes musculaires		Ostéomalacie hypophosphatémique ⁽¹⁾
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au point d'injection/de perfusion ⁽⁴⁾	Pyrexie, fatigue, frissons, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise	Syndrome grippal (qui peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection) ⁽²⁾	

Investigations		Elévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang.		
----------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

¹ Effets indésirables exclusivement signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché, considérés comme rares.

² Effets indésirables signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché également observés lors des essais cliniques.

³ Inclut les termes préférentiels suivants : éruption cutanée (EI peu fréquent) et éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse (chacun de ces EI étant rare).

⁴ Inclut, de façon non exhaustive, les termes préférentiels suivants : douleur au site d'injection/de perfusion, hématome au site d'injection/de perfusion, coloration anormale au site d'injection/de perfusion, extravasation au site d'injection/de perfusion, irritation au site d'injection/de perfusion, réaction au niveau du site d'injection/de perfusion (chacun de ces EI étant peu fréquent) et paresthésie au site d'injection/de perfusion (rare).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans est comparable à celui des adultes. 110 patients pédiatriques ont reçu FERINJECT au cours de 7 études cliniques. Aucun EI grave n'a été rapporté. Les EI non graves rapportés étaient les suivants : hypophosphatémie (n = 5), urticaire (n = 5), réactions au site d'injection/de perfusion (n = 4), douleurs abdominales (n = 2), bouffées vasomotrices (n = 2), céphalées (n = 2), pyrexie (n = 2), enzymes hépatiques augmentées (n = 2) et éruption cutanée (n = 2). Constipation, gastrite, hypertension, prurit et soif n'ont été rapportés qu'une seule fois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

4.9. Surdosage

L'administration de quantités de FERINJECT dépassant la quantité nécessaire pour corriger la carence martiale au moment de l'administration peut conduire à une accumulation de fer dans les sites de stockage et finalement à une hémossidérose. La surveillance des paramètres martiaux comme la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine (CST) peut contribuer à détecter une accumulation de fer. Si une accumulation de fer se produit, il convient de traiter selon les normes de la pratique médicale, par exemple d'envisager l'utilisation d'un chélateur du fer.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fer trivalent, préparations parentérales, code ATC : B03AC

La dispersion injectable/dispersion pour perfusion FERINJECT est une solution colloïdale de fer sous forme de complexe de carboxymaltose ferrique.

Ce complexe est conçu pour délivrer, de manière contrôlée, le fer utilisable aux protéines de l'organisme assurant le transport et le stockage du fer (respectivement transferrine et ferritine).

24 jours après l'administration de FERINJECT l'utilisation par les globules rouges est de 91% à 99% du ⁵⁹Fe issu de FERINJECT radiomarqué pour les sujets souffrant d'une carence martiale (CM) et de 61% à 84% pour les sujets atteints d'une anémie d'origine rénale.

Le traitement par FERINJECT a permis une augmentation du taux de réticulocytes, du taux sérique de ferritine et du taux de CST jusqu'à des valeurs normales.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de FERINJECT ont été étudiées dans différents domaines thérapeutiques nécessitant l'administration de fer par voie intraveineuse pour corriger la carence martiale.

Les principales études sont décrites plus en détail ci-dessous.

Cardiologie

Insuffisance cardiaque chronique

L'étude CONFIRM-HF est une étude randomisée en double aveugle à deux groupes parallèles comparant FERINJECT (n = 150) par rapport à un placebo (n = 151) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique associée à une carence martiale pendant une période de traitement de 52 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets se sont vus administrer soit FERINJECT conformément à schéma posologique simplifié en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection (voir rubrique 4.2), soit un placebo, soit aucune dose.

Aux semaines 12, 24 et 36 (phase d'entretien), les sujets ont reçu une dose de FERINJECT (500 mg de fer) ou de placebo si le taux de ferritine sérique était <100 ng/mL ou compris entre 100 et 300 ng/mL avec un taux de CST < 20 %. Le bénéfice apporté par le traitement à base de FERINJECT par rapport au placebo a été démontré avec le critère principal d'efficacité, le changement observé lors du test de marche de 6 minutes (TM6) entre l'inclusion et la semaine 24 (33 ± 11 mètres, p=0,002). Cet effet a persisté au cours de l'étude jusqu'à la semaine 52 (36 ± 11 mètres, p < 0,001).

L'étude EFFECT-HF est une étude ouverte (avec évaluation des critères en aveugle), randomisée, en deux groupes parallèles, comparant FERINJECT (n = 86) versus le traitement standard (n = 86) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique et de carence martiale pendant une période de traitement de 24 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets ont reçu soit FERINJECT conformément au schéma posologique simplifié en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de l'inclusion (voir rubrique 4.2), soit le traitement standard. À la semaine 12 (phase de maintenance), les sujets ont reçu une dose de FERINJECT (500 mg de fer) ou le traitement standard si le taux de ferritine sérique était < 100 ng/mL ou compris entre 100 et 300 ng/mL avec un taux de CST < 20 %. Le bénéfice apporté par le traitement à base de FERINJECT versus le traitement standard a été démontré sur le critère principal d'efficacité, la variation de la VO2 max corrigée en fonction du poids, entre l'inclusion et la semaine 24 (moyenne des moindres carrés 1,04 ± 0,44, p = 0,02).

Néphrologie

Néphropathie chronique au stade de l'hémodialyse

L'étude VIT-IV-CL-015 est une étude ouverte randomisée, en groupes parallèles comparant FERINJECT (n=97) à l'hydroxyde ferrique saccharose (n=86) chez des sujets hémodialysés dépendant de l'hémodialyse ayant une anémie par carence martiale. Les sujets recevaient 2 à 3 fois par semaine une dose unique de 200 mg de fer (FERINJECT ou l'hydroxyde ferrique saccharose), directement dans le dialyseur jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque sujet (dose cumulée moyenne de fer dans le groupe FERINJECT: 1700 mg). Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets ayant une amélioration du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl 4 semaines après le début de l'étude. Quatre semaines après le début de l'étude, 44,1 % des patients ont répondu au traitement par FERINJECT (c'est-à-dire. une augmentation du taux d'Hb ≥1,0 g/dl) comparé à 35,3 % pour le groupe recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose (p=0,2254).

Néphropathie chronique non hémodialysée

L'étude 1VIT04004 est une étude ouverte randomisée et contrôlée versus médicament actif évaluant la sécurité et l'efficacité de FERINJECT (n=147) par rapport au fer par voie orale (n=103). Les sujets du groupe traité avec FERINJECT ont reçu 1000 mg de fer au début de l'étude puis 500 mg de fer à J14 et J28 si le CST était <30 % et la ferritine sérique était <500 ng/mL aux visites respectives.

Les sujets du groupe traité par le fer par voie orale ont reçu 65 mg de fer trois fois par jour sous forme de sulfate de fer pendant 56 jours. Les sujets ont été suivis pendant 56 jours. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets avec une augmentation du taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dl à tout moment entre le début et la fin de l'étude ou la fin du suivi. Le critère principal a été atteint par 60,4 % des sujets du groupe FERINJECT contre 34,7 % des sujets du groupe fer oral ($p < 0,001$). La variation moyenne du taux d'Hb à J56 ou à la fin de l'étude était de 1,0 g/dl dans le groupe FERINJECT et de 0,7 g/dl dans le groupe fer oral ($p = 0,034$, IC 95 % : 0,0 ; 0,7).

Gastroentérologie

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'étude VIT-IV-CL -008 est une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité de FERINJECT par rapport au sulfate de fer oral sur la réduction de l'anémie liée à une carence martiale chez les sujets souffrant de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Les sujets ont reçu soit une dose de FERINJECT ($n=111$) maximale de 1000 mg de fer une fois par semaine jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée (selon la formule de Ganzoni) pour chaque sujet (dose moyenne cumulée de fer : 1 490 mg), soit 100 mg de fer sous forme de sulfate de fer deux fois par jour ($n=49$) pendant 12 semaines. Cette étude montre que les sujets recevant FERINJECT présentaient une augmentation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines de 3,83 g/L non inférieure à celle obtenue avec un traitement par du sulfate de fer deux fois par jour pendant 12 semaines (3,75 g/dl, $p=0,8016$).

L'étude FER-IBD-07-COR est une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité de FERINJECT par rapport à l'hydroxyde ferrique saccharose chez des sujets souffrant de MICI en rémission ou légère. Les doses des sujets recevant FERINJECT ont été définies selon un schéma posologique simplifié en fonction du taux d'Hb au début de l'étude et du poids du sujet (voir rubrique 4.2) ; elles étaient administrées en doses uniques allant jusqu'à 1000 mg de fer maximum alors que les sujets recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose ont reçu des doses conformes aux doses cumulées calculées selon la formule de Ganzoni pour chaque sujet à raison de 200 mg de fer jusqu'à ce que la dose cumulée de fer soit atteinte. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. 65,8 % des sujets recevant FERINJECT ($n=240$; dose moyenne cumulée de fer : 1 414 mg) contre 53,6 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose ($n=235$; dose moyenne cumulée de fer 1 207 mg ; $p=0,004$) ont répondu après 12 semaines (défini par une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl). Une proportion de 83,8 % des sujets traités avec FERINJECT versus 75,9 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose ont atteint une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou avaient un taux d'Hb normal après 12 semaines ($p=0,019$).

Gynécologie

Post-partum

L'étude VIT-IV-CL-009 est une étude de non infériorité, randomisée, ouverte comparant l'efficacité de FERINJECT ($n=227$) au sulfate de fer ($n=117$) chez les femmes souffrant d'anémie post-partum. Les sujets ont reçu soit FERINJECT en dose unique pouvant aller jusqu'à 1000 mg de fer maximum jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque sujet (selon la formule de Ganzoni) ou bien 100 mg de sulfate de fer par voie orale deux fois par jour pendant 12 semaines. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. La variation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines était de 3,37 g/dl dans le groupe recevant FERINJECT ($n=179$; dose cumulée moyenne de fer : 1 347 mg) versus 3,29 g/dl dans le groupe recevant du sulfate de fer ($n=89$), démontrant ainsi la non infériorité entre les deux traitements.

Grossesse

Les préparations de fer pour administration intraveineuse ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Le traitement à base de FERINJECT doit être limité aux deuxième et troisième trimestres de grossesse si l'effet bénéfique est supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus (voir rubrique 4.6).

Des données limitées relatives à la sécurité du médicament chez les femmes enceintes sont disponibles dans l'étude FER-ASAP-2009-01, une étude ouverte et randomisée comparant FERINJECT ($n = 121$) au sulfate ferreux oral ($n = 115$) chez des femmes enceintes atteintes d'une anémie induite par une carence martiale durant les deuxième et troisième trimestres pendant une période de traitement de 12 semaines. Les sujets se sont vus administrer FERINJECT sous forme de doses cumulatives de 1 000 mg ou 1 500 mg de fer (dose cumulative moyenne : 1 029 mg de fer) en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection, ou 100 mg sous forme de fer oral deux fois par jour pendant 12 semaines. L'incidence d'effets indésirables liés au traitement était semblable pour les femmes traitées par FERINJECT et celles traitées par administration orale de fer (11,4 % pour le groupe traité par FERINJECT ; 15,3 % pour le groupe traité par administration orale de fer).

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés étaient les nausées, les douleurs abdominales hautes et les maux de tête. Le score d'Apgar et les paramètres martiaux des nouveau-nés étaient identiques pour les deux groupes de traitement.

Population pédiatrique

Des adolescents âgés de 14 ans ou plus ont été inclus dans 4 études menées chez des adultes. En outre, des études pédiatriques ont été menées chez des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans souffrant d'anémie ferriprive. Les étiologies les plus fréquentes de l'anémie ferriprive étaient les maladies gastro-intestinales (par exemple, maladie inflammatoire de l'intestin, gastrite à *Helicobacter pylori*, maladie cœliaque) et les saignements utérins abondants.

Au cours d'une étude prospective pharmacocinétique/pharmacodynamique de phase II (1VIT13036), 35 enfants d'un âge médian de 9,8 ans (intervalle : 1,5–17,5 ans) ont été traités dans 2 cohortes de doses consécutives avec des doses uniques de FERINJECT 7,5 mg de fer/kg de poids corporel (n = 16) ou de FERINJECT 15 mg de fer/kg de poids corporel (n = 19), à une dose maximale de 750 mg de fer. L'Hb, la ferritine et le CST ont augmenté de manière dose-dépendante. Au Jour 35 après l'injection, l'augmentation moyenne (ET) de l'Hb était de 1,9 (1,38) g/dL avec FERINJECT 7,5 mg de fer/kg et de 2,8 (1,15) g/dL avec FERINJECT 15 mg de fer/kg. Voir également rubrique 4.8.

Au cours d'une étude prospective, en ouvert, en groupes parallèles, de phase III (1VIT17044), l'efficacité et la sécurité de FERINJECT ont été comparées à celles d'un traitement ferrique oral. 40 enfants d'un âge médian de 14,5 ans (intervalle : 1 à 17 ans) ont été traités par 2 doses de FERINJECT 15 mg de fer/kg de poids corporel à 7 jours d'intervalle (dose unique maximale de 750 mg) et 39 enfants d'un âge médian de 14,0 ans (intervalle : 1 à 17 ans) ont été traités par sulfate ferrique oral pendant 28 jours. Une augmentation similaire de l'Hb a été observée après le traitement par FERINJECT et le traitement par sulfate ferrique oral. L'augmentation de l'Hb entre l'inclusion et le Jour 35 (moyenne des moindres carrés [IC à 95 %]) était de 2,22 [1,69 ; 2,75] g/dL après FERINJECT et de 1,92 [1,43 ; 2,41] g/dL après le sulfate ferrique oral. Au total, 87,5 % des patients du groupe recevant du fer par voie intraveineuse ont obtenu une augmentation de l'Hb > 1 g/dL à la fin de l'étude. L'augmentation de la ferritine et du CST, utilisée comme mesure de la reconstitution des réserves de fer, a été plus élevée après le traitement par FERINJECT qu'après le traitement par sulfate ferrique oral, avec une augmentation de la ferritine entre l'inclusion et le Jour 35 (moyenne des moindres carrés [IC à 95 %]) de 132,1 [105,44 ; 158,76] ng/mL après FERINJECT et de 11,0 [-15,62 ; 37,65] ng/mL après le sulfate ferrique oral. L'augmentation correspondante du CST était de 24,3 [19,19 ; 29,41] % et de 8,7 [3,70 ; 13,63] %, respectivement. Voir également rubrique 4.8.

Surveillance de la ferritine après une thérapie de remplacement

Les données limitées de l'étude VIT-IV-CL-008 démontrent que les concentrations en ferritine diminuent rapidement pendant les 2 à 4 semaines qui suivent le remplacement puis plus lentement ensuite. Les concentrations moyennes en ferritine n'ont pas chuté à des niveaux nécessitant d'envisager un nouveau traitement pendant les 12 semaines de suivi de l'étude. Par conséquent, les données disponibles n'indiquent pas clairement le moment optimal pour réanalyser la ferritine. Toutefois, l'évaluation des concentrations en ferritine moins de 4 semaines après la thérapie de remplacement semble prématurée. Il est donc recommandé que le clinicien procède à une nouvelle réévaluation de la ferritine en fonction de l'état individuel du patient.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'utilisation de la tomographie par émission de positron (TEP) a permis de démontrer que le ⁵⁹Fe et le ⁵²Fe provenant de FERINJECT étaient rapidement éliminés du sang, transférés dans la moelle osseuse et stockés dans le foie et la rate.

Après administration d'une dose unique de FERINJECT de 100 à 1000 mg de fer chez des sujets ayant une carence martiale, des concentrations maximales totales de fer sérique de 37 µg/mL jusqu'à 333 µg/mL, respectivement après 15 minutes et 1,21 heure, ont été obtenues. Le volume du compartiment central correspond bien au volume plasmatique (environ 3 litres).

Élimination

Le fer injecté ou perfusé est rapidement éliminé du plasma, avec une demi-vie terminale allant de 7 à 12 heures et un temps de séjour moyen de 11 à 18 heures. L'élimination rénale du fer est négligeable.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de FERINJECT à la dose de 15 mg de fer/kg ont été similaires à celles des patients adultes présentant une carence martiale. Le fer sérique a augmenté proportionnellement à la dose après une dose unique de 7,5 mg de fer/kg ou de 15 mg de fer/kg. Après une dose unique de FERINJECT de 15 mg de fer/kg de poids corporel (750 mg maximum), des valeurs moyennes maximales de fer sérique total de 310 µg/mL ont été mesurées après 1,12 heure. La demi-vie terminale était de 9,8 heures, et le volume de distribution estimé par l'analyse pharmacocinétique de population était de 0,42 à 3,14 L. D'après les simulations basées sur un modèle, les sujets pédiatriques avaient tendance à avoir une exposition systémique plus faible (ASC_{0-72h} plus faible) par rapport aux adultes (médiane par tranche d'âge : 3 340 µg×h/mL [1 à 2 ans], 4 110 µg×h/mL [3 à 12 ans], 4 740 µg×h/mL [13 à 17 ans], 8 864 µg×h/mL [adultes]).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études précliniques indiquent que le fer libéré par FERINJECT traverse la barrière placentaire et qu'il est excrété dans le lait en quantités limitées et contrôlées. Lors des études de toxicologie de la reproduction utilisant des lapins sans carence martiale, FERINJECT a été associé à des anomalies mineures du squelette chez le fœtus. Une étude de fertilité chez les rats n'a pas révélé d'effets sur la fertilité des animaux mâles ou femelles. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de FERINJECT.

Il n'a été observé aucun signe de potentiel allergisant ou immunotoxique. Un test *in vivo* contrôlé n'a mis en évidence aucune réaction croisée de FERINJECT avec des anticorps anti-dextran. Aucune irritation ou intolérance locale n'a été observée après administration intraveineuse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

La compatibilité avec les récipients qui ne sont pas en polypropylène, en polyéthylène ou en verre n'est pas connue.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament dans son conditionnement commercial :

4 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon :

D'un point de vue microbiologique, les formulations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. L'administration du produit doit être effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à une température de 30 °C.

Durée de conservation dans des récipients en polyéthylène et en polypropylène après dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V :

D'un point de vue microbiologique, les formulations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement après leur dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à une température de 30 °C, à des concentrations de 2 mg/mL et 5 mg/mL.

Durée de conservation dans une seringue en polypropylène (non dilué) :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à une température de 30 °C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

FERINJECT est présenté dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (bouchon en bromobutyle) et une capsule en aluminium contenant :

- 2 mL de dispersion. Boîte de 1, 2 ou 5 flacons.
- 10 mL de dispersion. Boîte de 1, 2 ou 5 flacons.
- 20 mL de dispersion. Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant utilisation, inspecter visuellement les flacons à la recherche de tout dépôt ou endommagement. Utiliser uniquement ceux qui contiennent une dispersion homogène sans dépôt.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

Chaque flacon de FERINJECT est destiné à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

FERINJECT doit être mélangé exclusivement à une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V. Aucune autre solution pour dilution intraveineuse ou aucun agent thérapeutique ne doit être utilisé, en raison du risque de précipitation et/ou d'interaction. Pour les instructions relatives à la dilution, voir rubrique 4.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DÉFENSE 8
92042 PARIS LA DÉFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 386 812 4 6 : 2 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 219 393 1 6 : 2 mL en flacon (verre) ; boîte de 2.
- 34009 386 823 6 6 : 2 mL en flacon (verre) ; boîte de 5.
- 34009 386 924 7 1 : 10 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 219 394 8 4 : 10 mL en flacon (verre) ; boîte de 2.
- 34009 386 933 6 2 : 10 mL en flacon (verre) ; boîte de 5.
- 34009 585 988 5 2 : 20 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.