

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferrum Hausmann® 10 mg Eisen/1 ml, Sirup

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Sirup enthalten:

### Wirkstoff:

10 mg Eisen als Eisen(III)-Carboxymaltose

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

1 ml Sirup enthält 200 mg Saccharose, 280 mg Sorbitol, 0,667 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) und 0,187 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.); insgesamt 1,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sirup  
Dunkelbrauner Sirup

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Eisenmangel

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Zur Behandlung von Eisenmangelanämien bei Kindern und Erwachsenen:

Die Dauer der Behandlung ist abhängig vom Eisenbedarf (verminderte Zufuhr, gesteigerter Bedarf, krankheitsbedingte Eisenverluste) und vom Schweregrad des Eisenmangels und sollte durch den Arzt festgelegt werden. Ferrum Hausmann® sollte zur Behebung der Eisenmangelanämie mindestens 3 Monate eingenommen werden. Der Hämoglobin (Hb)-Wert und die Eisenparameter (z. B. die Plasmaferritinkonzentration) sollten während der Behandlung überwacht werden, um den Eisenmangelzustand sowie die Eisenspeicher im Körper zu kontrollieren.

#### Erwachsene

Erwachsene	10 – 20 ml (100 – 200 mg Eisen) pro Tag
------------	-----------------------------------------

#### Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr

Die Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche beruhen auf einer Dosierung von 3 mg Eisen / kg Körpergewicht pro Tag.

Die maximal zulässige Dosis für Kinder und Jugendliche liegt bei 5 mg Eisen pro kg Körpergewicht und darf nicht überschritten werden.

Ferrum Hausmann® Sirup ist nicht geeignet für die Verabreichung der empfohlenen Dosis an Frühgeborene, Neugeborene und Kinder mit einem Körpergewicht von unter 5 kg. Frühgeborene, Neugeborene und Kinder mit einem Körpergewicht < 10 kg können nur mit Eisen in Tropfenform behandelt werden.

Früh- und Neugeborene, Kinder (< 10 kg)	Anwendung nicht empfohlen	
Kinder	10-14 kg	2.5-5 ml (25-50 mg Eisen) pro Tag
	15-19 kg	5-7.5 ml (50-75 mg Eisen) pro Tag
	20-29 kg	7.5-10 ml (75-100 mg Eisen) pro Tag
Kinder u. Jugendliche (30-50kg)	10–15 ml (100–150 mg Eisen) pro Tag	
Kinder u. Jugendliche (>50 kg)	15–20 ml (150–200 mg Eisen) pro Tag	

### Besondere Patientengruppen

Für Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion, für ältere Patienten oder für Patienten mit relevanter gastrointestinaler Erkrankung bzw. früherer gastrointestinaler Erkrankung stehen keine oder nur sehr begrenzte Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen seit der Markteinführung spricht nichts dafür, dass das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Ferrum Hausmann® bei diesen Patienten anders ausfällt, weshalb bei diesen Patientengruppen keine besonderen Empfehlungen für die Dosierung nötig sind.

### Art der Anwendung

Zur Dosierung des Sirups liegt der Packung ein Messbecher bei.

Nahrungsmittel und Getränke haben keinen Einfluss auf die Resorption von Eisen aus Ferrum Hausmann®. Ferrum Hausmann® kann nüchtern oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird jedoch empfohlen, Ferrum Hausmann® während oder direkt nach einer Mahlzeit einzunehmen. Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt können auf diese Weise verringert werden.

Das Mischen von Ferrum Hausmann® mit flüssigen Nahrungsmitteln hilft außerdem eine Verfärbung der Zähne zu verhindern.

Ferrum Hausmann® kann mit Frucht- und Gemüsesäften oder mit Babynahrung oder Flaschnahrung gemischt werden. Die leichte Verfärbung der Mischung beeinträchtigt weder den Geschmack der Säfte/Babynahrung noch die Wirksamkeit von Ferrum Hausmann®.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Eisen(III)-Carboxymaltose, Methylparahydroxybenzoat und Propylparahydroxybenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eisenüberladung wie Hämochromatose oder Hämosiderose.

Eisenverwertungsstörungen wie Anämie durch Bleivergiftung, sideroachrestische Anämie oder Thalassämie.

Anämien, die nicht durch Eisenmangel hervorgerufen werden, wie hämolytische Anämie oder Megaloblastenanämie aufgrund eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Infektionen oder Tumore können eine Anämie verursachen. Da Eisen nur nach Behebung der Primärerkrankung verwertet werden kann, ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung zu empfehlen.

Während der Behandlung mit Ferrum Hausmann® kann eine Dunkelfärbung der Faeces auftreten, die jedoch keine klinische Relevanz hat.

Eine Intoxikation oder Eisenanreicherung mit Ferrum Hausmann® ist aufgrund der geringen Toxizität von Eisen(III)-Carboxymaltose unwahrscheinlich. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.9.

**Ferrum Hausmann® Sirup enthält:**

- Saccharose  
Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden. Ferrum Hausmann Sirup kann schädlich für die Zähne sein (Karies).
- Natrium  
Enthält weniger als 1 mmol (23 mg) pro 200 mg Eisen (20 ml), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.
- Sorbitol  
Enthält 0,28 g Sorbitol pro ml. Sorbitol kann Magen-Darm-Beschwerden hervorrufen und kann eine leicht abführende Wirkung haben. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen von Eisen(III)-Carboxymaltose mit Tetracyclin oder Aluminiumhydroxid wurden in 3 Humanstudien untersucht (Crossover-Design, 22 Patienten pro Studie). Es wurde keine signifikante Verringerung der Resorption von Tetracyclin beobachtet. Die Plasmakonzentration von Tetracyclin fiel nicht unter die für die Bakteriotase erforderliche minimale Hemmkonzentration. Die Resorption von Eisen aus Eisen(III)-Carboxymaltose wurde durch Aluminiumhydroxid oder Tetracyclin nicht verringert. Eisen(III)-Carboxymaltose kann daher gleichzeitig mit Tetracyclinen oder anderen phenolischen Verbindungen sowie mit Aluminiumhydroxid verabreicht werden.

Untersuchungen an Ratten mit Tetracyclin, Aluminiumhydroxid, Acetylsalicylat, Sulfasalazin, Kalziumcarbonat, Kalziumacetat und Kalziumphosphat in Kombination mit Vitamin D<sub>3</sub>, Bromazepam, Magnesiumaspartat, D-Penicillamin, Methyldopa, Paracetamol und Auranofin haben keine Wechselwirkungen mit Eisen(III)-Carboxymaltose gezeigt.

Wechselwirkungen mit Nahrungskomponenten wie Phytinsäure, Oxalsäure, Tannin, Natriumalginat, Cholin und Cholinsalzen, Vitamin A, Vitamin D<sub>3</sub> und Vitamin E, Sojaöl und Sojamehl wurden in *In-vitro*-Studien mit Eisen(III)-Carboxymaltose ebenfalls nicht festgestellt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Eisen(III)-Carboxymaltose während oder unmittelbar nach Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann.

Milch hat keinen Einfluss auf die Resorption von Eisen aus Ferrum Hausmann®. Deshalb kann Ferrum Hausmann® mit Muttermilch oder Kuhmilch vermischt werden.

Der Hämo occult-Test (selektiv für Hb) zum Nachweis von okkultem Blut wird nicht gestört; die Therapie muss daher nicht unterbrochen werden.

Eine gleichzeitige Verabreichung von parenteralem Eisen und Ferrum Hausmann® wird nicht empfohlen, da sie die Resorption von oralem Eisen vermindern würde.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Ferrum Hausmann® bei Schwangeren während des ersten Trimesters vor. Bislang liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen nach Einnahme von Ferrum Hausmann® in therapeutischen Dosierungen zur Behandlung von Anämien in der Schwangerschaft vor.

Sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Ferrum Hausmann® bei Schwangeren nach dem ersten Trimester zeigten keine unerwünschten Effekte von Ferrum Hausmann® auf Mütter und/oder Neugeborene (siehe Punkt 5.1). Daher ist bei Verabreichung von Ferrum Hausmann® ein negativer Einfluss auf den Fetus unwahrscheinlich.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (s. Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen sollten Frauen in gebärfähigem Alter und Frauen während der Schwangerschaft Ferrum Hausmann® nur nach Rücksprache mit einem Arzt anwenden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung wird empfohlen.

### **Stillzeit**

Menschliche Muttermilch enthält natürlicherweise an Laktoferrin gebundenes Eisen. Es ist nicht bekannt, wie viel Eisen aus dem Komplex in die Muttermilch übergeht. Es ist unwahrscheinlich, dass die Verabreichung von Ferrum Hausmann® an stillende Frauen zu unerwünschten Wirkungen beim Säugling führt.

Als Vorsichtsmaßnahme sollten Frauen in der Stillzeit Ferrum Hausmann® nur nach Rücksprache mit einem Arzt anwenden. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung wird empfohlen.

### **Fertilität**

In tierexperimentellen Fertilitätsstudien mit Eisen(III)-Carboxymaltose wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Ferrum Hausmann® Sirup einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder auf das Bedienen von Maschinen hat.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ferrum Hausmann® wurden in einer Metaanalyse von 24 Publikationen oder Berichten über klinische Studien mit insgesamt 1.473 exponierten Patienten beurteilt.

Die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in diesen Studien berichtet wurden, traten in vier Systemorganklassen auf (siehe Tabelle 1).

Eine Verfärbung des Stuhls ist eine bekannte Nebenwirkung von oralen Eisenpräparaten, diese wird jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet und ist unterberichtet. Weitere häufig beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind gastrointestinale Erkrankungen (Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerzen und Obstipation).

Tabelle 1. In klinischen Studien und seit der Markteinführung aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			Kopfschmerzen	Tremor
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Verfärbung der Faeces <sup>(1)</sup>	Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerzen <sup>(2)</sup> , Obstipation	Erbrechen <sup>(3)</sup> , Zahnverfärbung, Gastritis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Pruritus, Ausschlag <sup>(4, 5)</sup> , Urtikaria <sup>(5)</sup> , Erythem <sup>(5)</sup>	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>				Muskelspasmen, Myalgie

- 1 Über eine Verfärbung der Fäzes wurde in der Metaanalyse seltener berichtet, doch handelt es sich allgemein um eine gut bekannte Arzneimittelwirkung oraler Eisentherapien. Daher wurde sie der Häufigkeitskategorie „sehr häufig“ zugeordnet.
- 2 Umfasst: Abdominalschmerzen, Dyspepsie, epigastrische Beschwerden, Bauchauftreibung
- 3 Umfasst: Erbrechen, Regurgitation
- 4 Umfasst: Ausschlag, makulöser Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag
- 5 Ereignisse aus Spontanmeldungen seit der Marktzulassung, geschätzte Inzidenz von < 1/491 Patienten (obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls)

Methylhydroxybenzoat und Propylhydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an folgende Behörde zu melden:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: <http://www.bfarm.de>

## 4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist eine Intoxikation oder Eisenanreicherung mit Eisen(III)-Carboxymaltose aufgrund seiner geringen Toxizität (bei Mäusen oder Ratten ist die 50% Letaldosis (LD<sub>50</sub>) > 2000 mg Fe/kg Körpergewicht) und der kontrollierten Aufnahme des Eisens durch aktive Resorption, die durch den Bedarf geregelt wird und die Eisenaufnahme beschränkt, unwahrscheinlich. Es liegen keine Berichte über versehentliche Vergiftungen mit fatalem Ausgang vor.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, dreiwertiges Eisen; orale Zubereitungen; Eisenoxid-Polymaltose-Komplexe.

ATC Code: B03AB05

#### Wirkmechanismus

Der polynukleare Eisen(III)-hydroxid-Kern ist im Eisen(III)-Carboxymaltose oberflächlich mit einer Anzahl nicht kovalent gebundener Polymaltosemoleküle umgeben, was zu einem durchschnittlichen molekularen Gesamtgewicht von ungefähr 50 kDa führt. Der polynukleare Eisenkern des Eisen(III)-Carboxymaltose besitzt eine dem physiologischen Eisenspeicherprotein Ferritin ähnliche Struktur. Eisen(III)-Carboxymaltose ist ein stabiler Komplex und setzt unter physiologischen Bedingungen keine großen Eisenmengen frei. Das Ausmaß der Diffusion des Eisen(III)-Carboxymaltose durch die Schleimhautmembran ist aufgrund dessen Größe um das 40-Fache geringer als bei den meisten wasserlöslichen Eisen(II)-Salzen, die in wässrigen Lösungen als Hexaqua-Eisen(II)-Ionenkomplex vorliegen. Die Eisenaufnahme aus Eisen(III)-Carboxymaltose im Darm erfolgt über einen aktiven Mechanismus.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Das absorbierte Eisen wird an Transferrin gebunden und zur Hämoglobinsynthese im Knochenmark verwendet oder, vornehmlich in der Leber, an Ferritin gebunden gespeichert. Eigenschaften der pharmakodynamischen Arzneimittelwechselwirkungen siehe Abschnitt 4.5.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Ferrum Hausmann® bei der Normalisierung des Hb und beim Wiederauffüllen der Eisenspeicher wurde in zahlreichen randomisierten, Placebo- oder Referenztherapie-kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern mit unterschiedlichem Eisenstatus nachgewiesen. An diesen Studien nahmen über 3.800 Teilnehmer teil, von denen etwa 2.300 Teilnehmer Ferrum Hausmann® erhielten.

#### Erwachsene und Ältere

In zwei placebokontrollierten Studien führte Ferrum Hausmann® (200 mg Eisen/Tag) zu einem signifikanten Anstieg der Hb- und Serumferritinkonzentration bei nicht anämischen Erwachsenen mit Eisenmangel jeweils nach 8-wöchiger und 6-monatiger Behandlung.

In Studien mit Referenzpräparaten als Kontrolle, an denen > 300 mit Ferrum Hausmann® behandelte erwachsene Patienten teilnahmen, führte Ferrum Hausmann® (100 bis 200 mg Eisen/Tag) zu einem signifikanten Anstieg der Hb-Konzentrationen, der mit dem durch 3-wöchige bis 6-monatige Behandlung mit Eisensulfat oder Eisenfumarat erzielten Anstieg vergleichbar war.

Es zeigte sich, dass die Wirksamkeit von Ferrum Hausmann® in Abhängigkeit von der Dosis zunimmt; so wurde bei mehr Patienten, die mit 200 mg Eisen in Form von Ferrum Hausmann® behandelt wurden, eine normale Hb-Konzentration erreicht als bei mit 100 mg Eisen behandelten Patienten. Darüber hinaus wurde ein normaler Hb-Spiegel mit einer höheren Dosis schneller erreicht.

Ferrum Hausmann® hat sich als gut verträglich erwiesen und verursachte insbesondere im Gastrointestinaltrakt weniger Nebenwirkungen als zweiwertige Eisenpräparate.

#### *Placebokontrollierte klinische Studien mit Erwachsenen*

In einer randomisierten, einfach verblindeten Studie wurden 46 Blutspender mit normalen Hb-Konzentrationen ( $\geq 135$  g/l) und entweder normalen (Serumferritin 50 – 150 ng/ml; n = 23) oder entleerten (Serumferritin < 20 ng/ml; n = 23) Eisenspeichern per Randomisierung einer Behandlung mit Ferrum Hausmann® Kautabletten (100 mg Eisen zweimal täglich zu den Mahlzeiten) oder mit einem entsprechenden Placebo über insgesamt 8 Wochen zugewiesen. Bei den Studienteilnehmern mit Eisenmangel, die Ferrum Hausmann® (n = 11) erhalten hatten, zeigten sich gegenüber jenen unter

Placebo (n = 12) ein signifikanter Anstieg der Hb-Konzentrationen (von 143 auf 150 g/l; p = 0,03) sowie eine Wiederauffüllung der körpereigenen Eisenspeicher (Anstieg des Serumferritins von 16,2 auf 43,2 ng/ml; p = 0,002). Bei Studienteilnehmern mit normalen Eisenspeichern zeigte Ferrum Hausmann® (n = 11) oder Placebo (n = 12) keine signifikante Wirkung. Die Behandlung mit Ferrum Hausmann® Kautabletten war gut verträglich, und es wurden keine gastrointestinalen Symptome berichtet.

In einer 6-monatigen, doppelblinden, randomisierten Studie wurden 48 männliche Studienteilnehmer mit Eisenmangel, definiert als Serumferritin  $\leq 30$  ng/ml, per Randomisierung einer Behandlung mit Ferrum Hausmann® Tabletten (200 mg Eisen/Tag), mikroverkapseltem Eisensulfat (180 mg Eisen/Tag) oder Placebo, verabreicht zu den Mahlzeiten, und 50 mg Ascorbinsäure zugeteilt. Fünfundvierzig Studienteilnehmer absolvierten die Beurteilungen in Monat 6 (n = 15 je Gruppe). Nach 6 Monaten führte die Behandlung mit Ferrum Hausmann® zu einem Anstieg der Hb-Konzentration (+3,3 g/l; p < 0,05 versus Placebo). Der Anstieg des Serumferritins belief sich in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® auf 27,4 ng/ml (p < 0,05 versus Placebo). Die Behandlung mit Ferrum Hausmann® Tabletten erwies sich als gut verträglich und verursachte weniger gastrointestinale Symptome als herkömmliche Eisensulfat-Präparate.

#### Kurzzeitstudien mit Referenzpräparat als Kontrolle (< 12 Wochen Dauer)

In einer doppelblinden Studie mit Double-Dummy-Design wurden 121 Erwachsene mit Eisenmangelanämie (definiert als Hb-Konzentration von 85 – 120 g/l, mittleres korpuskuläres Hämoglobin [MCH] von < 28 pg und/oder mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration von < 33 g/dl) randomisiert und einer Behandlung mit Ferrum Hausmann® Tabletten (100 mg Eisen zweimal täglich zu den Mahlzeiten; n = 60) oder einer Standarddosis von Eisensulfat (60 mg Eisen dreimal täglich 30 Minuten vor einer Mahlzeit; n = 61) über 9 Wochen zugeteilt. In der Per-Protocol-Population (n = 80) war nach 3 Wochen in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® ein signifikanter Anstieg der mittleren Hb-Konzentration von 107,4 g/l auf 113,4 g/l zu erkennen (p = 0,01). Nach 9 Wochen betrug die mittlere Hb-Konzentration in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® 120,3 g/l (p < 0,05 versus Woche 3). In der Intent-to-treat-Population (n = 52 je Gruppe) zeigte sich nach 9 Wochen in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® ein signifikanter Anstieg der Hb-Werte von 108,9 g/l auf 121,1 g/l (p < 0,0001). Das häufigste mit Ferrum Hausmann® assoziierte unerwünschte Ereignis bestand in Diarrhoe (n = 5).

#### Studien mit Referenzpräparat als Kontrolle mit $\geq 12$ Wochen Dauer

Im Rahmen einer monozentrischen, offenen, randomisierten Parallelgruppenstudie erfolgte ein Vergleich zwischen den Behandlungen mit Ferrum Hausmann® Tropfen bzw. Eisensulfat Sirup mit 100 mg Eisen zweimal täglich für 12 Wochen bei 143 anämischen Blutspendern (Hb < 136 g/l bei Männern, Hb < 120 g/l bei Frauen; Serumferritin < 20 ng/ml). Die Hb-Konzentrationen, das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) und die MCH-Spiegel stiegen in beiden Behandlungsgruppen in ähnlichem Maß an. Die Zunahme des Serumferritins belief sich in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® auf 2,6 ng/ml. Die häufigste Nebenwirkung bestand in einer gastrointestinalen Unverträglichkeit; diese trat unter Ferrum Hausmann® signifikant seltener auf (44,7 % in der Gruppe mit Eisensulfat versus 8,6 – 17,5 % in der Gruppe mit Ferrum Hausmann®; p < 0,0001).

In einer 12-wöchigen randomisierten Studie wurden zwei verschiedene Dosen von Ferrum Hausmann® Kautabletten (100 mg einmal bzw. zweimal täglich) im Vergleich mit Eisensulfat (60 mg zweimal täglich) beurteilt. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 145 Blutspender mit Eisenmangelanämie (Hb < 133 g/l bei Männern, Hb < 116 g/l bei Frauen). Ferrum Hausmann® Tabletten wurden zu den Mahlzeiten eingenommen (zum Frühstück und Abendessen), während Eisensulfat nüchtern verabreicht wurde. Insgesamt wurde bei 15 Patienten die Studienteilnahme beendet, überwiegend wegen Prüfplanverstößen. Im Hinblick auf die Normalisierung der Hb-Werte hat sich die Dosis von Ferrum Hausmann® 200 mg Eisen/Tag (100 mg zweimal täglich) gegenüber der 100-mg-Dosis von Ferrum Hausmann® (einmal täglich) als wirksamer erwiesen. Am Ende der 12 Wochen hatten nahezu 80 % der Patienten unter Ferrum Hausmann® 200 mg Eisen/Tag (n = 45) einen normalen Hb-Wert erreicht, verglichen mit 50 % der Patienten unter Ferrum Hausmann® 100 mg Eisen/Tag (n = 40). In beiden Dosisgruppen mit Ferrum Hausmann® wurde über Übelkeit und Erbrechen berichtet, wobei zwischen den Gruppen kein Unterschied bestand. Keiner der Patienten unter Ferrum Hausmann® brach die Behandlung wegen dieser Nebenwirkungen vorzeitig ab, wohingegen

24 % der Patienten in der Gruppe mit Eisensulfat die Behandlung wegen Übelkeit und Erbrechen beendeten.

### Studien mit Jugendlichen

In einer placebokontrollierten Studie mit 120 Jugendlichen im Alter von 15 bis 18 Jahren konnte gezeigt werden, dass Ferrum Hausmann® den Eisenstatus von Jugendlichen mit Eisenmangel (mit oder ohne Anämie) verbessert. Die Studienteilnehmer wurden in 4 Gruppen mit jeweils 30 Teilnehmern eingeteilt: Placebo als Kontrolle, Ergänzungsmittel als Kontrolle, Eisenmangel (Transferrinsättigung [TSAT] < 16 %; Hb  $\geq$  115 g/l bei Jungen, Hb  $\geq$  105 g/l bei Mädchen), Eisenmangel und Anämie (Hb < 105 g/l). Die Jugendlichen in den 3 Gruppen mit aktiver Behandlung erhielten Ferrum Hausmann® 100 mg Eisen/Tag als Tablette an 6 Tagen/Woche für 8 Monate. Am Ende der Studie zeigte sich in allen 3 Behandlungsgruppen eine signifikante Zunahme der Eisenparameter gegenüber der Placebogruppe, darunter auch eine Korrektur von Eisenmangel und Anämie. Es wurden keine gastrointestinalen Nebenwirkungen gemeldet.

### Schwangere und stillende Frauen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ferrum Hausmann® werden durch eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie mit 80 schwangeren Frauen mit Eisenmangelanämie (Hb  $\leq$  105 g/l, Serumferritin  $\leq$  15 ng/ml) gestützt. Die Patientinnen wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 einer 90-tägigen Behandlung mit Ferrum Hausmann® (n = 39) oder Eisensulfat (n = 41), jeweils 100 mg Eisen zweimal täglich während oder nach einer Mahlzeit, zugeteilt. In der Gruppe mit Ferrum Hausmann® kam es zu einem Anstieg der Hb-Werte von  $96,4 \pm 8,9$  g/l zu Studienbeginn auf  $103,0 \pm 7,0$  g/l an Tag 30,  $110,5 \pm 7,5$  g/l an Tag 60 und  $118,9 \pm 5,3$  g/l an Tag 90. Der Serumferritin-Spiegel an Tag 90 betrug in der Gruppe mit Ferrum Hausmann®  $17,9 \pm 3,9$  ng/ml. Unerwünschte Ereignisse waren unter Ferrum Hausmann® signifikant seltener (12 Patientinnen; 29,3 %) als unter Eisensulfat (22 Patientinnen; 56,4 %) (p = 0,015). Die Therapieadhärenz fiel unter Ferrum Hausmann® signifikant besser aus. An Tag 90 war die mittlere Anzahl der zurückgebrachten Tabletten/Behältnisse in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® signifikant geringer als die mittlere Anzahl der zurückgebrachten Tabletten in der Gruppe mit Eisensulfat (1,53 versus 2,97, p = 0,015).

Eine kontrollierte Studie mit Ferrum Hausmann® im Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe umfasste 50 gesunde, nicht-anämische stillende Mütter mit normalem Blutbild, Serumferritin-Werten über 30 ng/ml und ausreichenden Mengen an Muttermilch. In dieser Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ferrum Hausmann® bei stillenden Müttern und deren Säuglingen untersucht wurden, erhielten 25 Mütter eine Behandlung mit Ferrum Hausmann® Kautabletten (100 mg Eisen/Tag) für 3 Monate, während die restlichen 25 Mütter keinerlei Eisenbehandlung erhielten. Bei Müttern unter Ferrum Hausmann® war nach 3 Monaten ein Anstieg der mittleren Hb-Werte von  $111 \pm 0,41$  zu Studienbeginn auf  $124 \pm 0,56$  g/l und der Serumferritin-Werte von  $44,53 \pm 1,12$  auf  $67,55 \pm 1,2$  ng/ml zu verzeichnen (p < 0,001 für alle Parameter). Bei den unbehandelten Müttern kam es dagegen zu einer Verminderung der mittleren Hb-Werte von  $111,5 \pm 0,35$  auf  $91,1 \pm 0,38$  g/l und der Serumferritin-Werte von  $44,95 \pm 1,69$  auf  $19,03 \pm 1,54$  ng/ml (p < 0,001 für alle Parameter). Ein ähnlicher Trend ergab sich bei den gestillten Kindern nach 3 Monaten; diese zeigten eine signifikante Verminderung der Hb-Werte (von  $167,1 \pm 0,45$  g/l zu Studienbeginn auf  $125,9 \pm 0,59$  g/l) und der Serumferritin-Werte (von  $151,5 \pm 1,51$  ng/ml auf  $95,99 \pm 1,44$  ng/ml), wenn die Mütter nicht mit Eisen behandelt wurden (p < 0,001 für alle Parameter). Bei Müttern, die Ferrum Hausmann® erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg (p < 0,001) des Eisens und Lactoferrins in der Muttermilch festgestellt (von  $12,3 \pm 0,1$  auf  $20,4 \pm 0,26$   $\mu$ mol/l bzw. von  $3,75 \pm 0,05$  auf  $3,96 \pm 0,03$  g/l). Neugeborene von Müttern, die mit Ferrum Hausmann® behandelt wurden, wiesen nach 3 Monaten Behandlung normale Hb-Werte und Eisenparameter auf. Von den stillenden Müttern und deren Säuglingen wurden keine signifikanten unerwünschten Ereignisse infolge der Behandlung mit Ferrum Hausmann® berichtet.

Diese Ergebnisse werden untermauert durch eine weitere Studie mit stillenden Müttern, die 7 bis 12 Wochen nach der Entbindung eine leichte Eisenmangelanämie aufwiesen. Sieben Frauen wurden mit Ferrum Hausmann® Tropfen in einer Dosierung von 300 mg Eisen pro Tag behandelt, wobei die Dosis nach 2,5 bis 3 Behandlungsmonaten halbiert wurde. Weitere 14 stillende Mütter erhielten eine Behandlung mit Ferrum Hausmann® in Kombination mit Folsäure (Ferrum Hausmann® Fol) in Form von Tabletten. Nach 3,5 bis 4 Behandlungsmonaten hatten sich sowohl die hämatologischen Parameter



der Mütter bis in den Normbereich erhöht (z. B. Anstieg der Hb-Werte von  $91 \pm 2,1$  auf  $121 \pm 1,6$  g/l, Anstieg der Serumferritin-Werte von 6 [2–12] auf 34 [28–61] ng/ml) als auch die Eisen- und Lactoferrin-Spiegel in der Muttermilch verbessert. Die Erythrozytenindizes verbesserten sich auch bei den gestillten Säuglingen, deren Hb-Werte sich von  $114,1 \pm 1,8$  g/l zu Studienbeginn auf  $124,3 \pm 2,9$  g/l am Ende der Studie erhöht hatten. Die Behandlung mit Ferrum Hausmann® wurde gut vertragen.

### Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, kontrollierten Studie erfolgte ein Vergleich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und der Therapiecompliance zwischen Ferrum Hausmann® Tropfen und Eisensulfat Tropfen. Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren mit diagnostizierter Eisenmangelanämie (Hb = 80 – 110 g/l; MCV  $\leq$  70 fl, Serumeisen  $\leq$  30  $\mu$ g/dl, Gesamt-Eisenbindungskapazität  $<$  470  $\mu$ g/dl, TSAT  $\leq$  15 %, Serumferritin  $<$  7 ng/ml) erhielten entweder Ferrum Hausmann® (n = 50) oder Eisensulfat (n = 50), jeweils in einer Dosis von 5 mg Eisen/kg Körpergewicht als 1 Tagesdosis am frühen Morgen. Von den 100 aufgenommenen Kindern wurden 11 Kinder aus der Studie herausgenommen, und die Ergebnisse wurden bei den restlichen 89 Patienten erhoben (45 in der Gruppe mit Ferrum Hausmann®). Nach 12-wöchiger Behandlung mit Ferrum Hausmann® waren die Hb-Spiegel von  $101,3 \pm 8,9$  auf  $118,9 \pm 5,8$  g/l und die Serumferritin-Werte von  $18,73 \pm 3,32$  auf  $46,38 \pm 3,34$  ng/ml angestiegen. Die am häufigsten unter der Behandlung beobachtete Nebenwirkung bestand in Obstipation (40 % der Kinder unter Ferrum Hausmann® versus 61 % der Kinder unter Eisensulfat). Die Akzeptanz, Therapiecompliance und Verträglichkeit fielen in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® besser aus als in der Gruppe mit Eisensulfat. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2 Wirksamkeitsparameter vor und nach einer 12-wöchigen Behandlung von Kindern mit Eisenmangelanämie mit Ferrum Hausmann® bzw. Eisensulfat

	Gruppe mit Ferrum Hausmann® (n = 45)		Gruppe mit Eisensulfat (n = 44)	
	Studienbeginn	12 Wochen	Studienbeginn	12 Wochen
Hb (g/l)	$101,3 \pm 8,9$	$118,9 \pm 5,8$	$101,6 \pm 6,5$	$106,9 \pm 7,5$
MCV (fl)	$64,13 \pm 10,80$	$78,68 \pm 12,67$	$63,12 \pm 11,89$	$69,21 \pm 8,76$
Serumeisen ( $\mu$ g/dl)	$25,28 \pm 9,67$	$45,34 \pm 12,38$	$24,91 \pm 8,69$	$35,34 \pm 10,78$
Serumferritin (ng/ml)	$18,73 \pm 3,32$	$46,38 \pm 3,34$	$18,29 \pm 2,78$	$36,56 \pm 6,37$
Transferrin (mg/dl)	$215,73 \pm 30,48$	$216,38 \pm 22,34$	$218,29 \pm 19,78$	$219,56 \pm 12,37$
Transferrinsättigung (%)	$10,80 \pm 3,20$	$15,33 \pm 3,45$	$10,20 \pm 4,12$	$16,01 \pm 2,41$

Hinweise: Hb = Hämoglobin;  $\mu$ g = Mikrogramm; MCV = Mittleres korpuskuläres Volumen.

Die Wirksamkeit einer Supplementierung mit Ferrum Hausmann® und Eisensulfat auf hämatologische Parameter wurde im Rahmen einer 6-monatigen, randomisierten, klinischen Vergleichsstudie mit 37 Kindern (im Alter von 8 Monaten bis 14 Jahren, 22 Jungen und 15 Mädchen) mit Eisenmangelanämie (Hb  $<$  115 g/l, Hämatokrit  $<$  35 %, MCV  $<$  75 fl, Ferritin  $<$  20 ng/ml) untersucht. Die Kinder wurden per Randomisierung einer Behandlung mit 6 mg Eisen/kg Körpergewicht täglich als Ferrum Hausmann® Sirup (n = 17) oder Eisensulfat (n = 20) für 3 Monate zugewiesen, danach erhielten sie über weitere 3 Monate eine Dosis von 3 mg Eisen/kg Körpergewicht täglich. Während der 6-monatigen Behandlungsphase stiegen die mittleren Hb-Werte in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® von  $100 \pm 6$  g/l auf  $116 \pm 7$  g/l an, während die Serumferritin-Spiegel von  $22,6 \pm 24,3$  ng/ml auf  $11,8 \pm 7,8$  ng/ml abfielen.

Im Rahmen einer randomisierten, offenen Studie mit 103 Kindern mit Eisenmangelanämie im Alter von  $>$  6 Monaten wurden die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Akzeptanz einer Behandlung mit Ferrum Hausmann® Sirup (n = 52) mit denen einer Behandlung mit Eisenglycinsulfat Sirup verglichen (n = 51). Die Patienten erhielten 4 Monate lang 5 mg Eisen/kg/Tag. In der Gruppe mit Ferrum Hausmann® belief sich der mittlere Anstieg des Hb-Spiegels zwischen Studienbeginn und Monat 1 bzw. Monat 4 auf  $12 \pm 9$  g/l und  $23 \pm 13$  g/l (beide p = 0,001 gegenüber Studienbeginn). In der Gruppe mit Ferrum Hausmann® berichteten 26,9 % der Kinder über gastrointestinale unerwünschte Ereignisse, verglichen mit 50,9 % in der Vergleichsgruppe (p = 0,012). In den Monaten 1 und 4 fielen die

Akzeptanz und die Bereitschaft der Kinder, ihre Medikation einzunehmen, in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Prävention von Anämie wurden im Rahmen einer offenen Studie untersucht, in der ein Vergleich zwischen einer 6- bis 8-monatigen Behandlung mit Ferrum Hausmann® Tropfen bzw. Eisengluconat Sirup bei 105 gesunden Kindern im Alter von 4 – 6 Monaten bei Studienaufnahme erfolgte. Die Patienten erhielten eine randomisierte Behandlung mit entweder Ferrum Hausmann® (n = 52) oder Eisengluconat (n = 53) in einer Dosis von 7,5 mg Eisen/Tag (Alter 4 – 6 Monate) bzw. 15,0 mg Eisen/Tag (Alter 6 – 12 Monate). Ferrum Hausmann® hat sich bei der Vorbeugung einer Eisenmangelanämie im Kleinkindalter als wirksam erwiesen. Im Alter von 1 Jahr lag der Anteil von Kindern mit einem Hb-Wert von < 110 g/l bei 19,2 % (5,7 % in der Vergleichsgruppe, p < 0,04) und der mittlere Hb-Wert betrug 116,8 ± 1,1 g/l (120,4 ± 0,9 g/l in der Vergleichsgruppe, p = 0,014). Zwischen den beiden Gruppen bestanden nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede mit Blick auf Serumeisen, Serumferritin, mittleres korpuskuläres Volumen, mittleres korpuskuläres Hämoglobin, Verteilung der Erythrozyten, Hämatokrit und Transferrin. Gastrointestinale Symptome wurden von 25 % der Kinder in der Gruppe mit Ferrum Hausmann® und von 47 % der Kinder in der Gruppe mit Eisengluconat berichtet (p = 0,025).

Die Wirksamkeit von Ferrum Hausmann® wurde auch bei 68 Frühgeborenen untersucht (Gestationsalter ≤ 32 Wochen). Die Studienteilnehmer erhielten Ferrum Hausmann® in einer Dosis von 5 mg Eisen/kg/Tag entweder ab der 2. (n = 32) oder ab der 4. Lebenswoche (n = 36). Die hämatologischen und Eisenstatus-Parameter wurden in der 2., 4. und 8. Lebenswoche gemessen. Wie zu erwarten wurde in beiden Gruppen eine allmähliche Abnahme des Eisenstatus beobachtet; allerdings war im Hinblick auf den Eisenstatus eine in der 2. Lebenswoche beginnende Substitution signifikant wirksamer als eine in der 4. Lebenswoche beginnende Substitution (p < 0,05 für alle Parameter). Eine frühzeitige Behandlung ging nicht mit einem erhöhten Risiko von Morbiditäten in Zusammenhang mit der Prämatunität einher.

Der Einfluss von gleichzeitig mit Ferrum Hausmann® eingenommener Nahrung wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, klinischen Vergleichsstudie mit 113 Säuglingen und Kleinkindern (im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren; 61 % waren unter 2 Jahre alt) mit Eisenmangelanämie (Hb < 110 g/l) untersucht. Die Behandlung bestand in 2,5 mg Eisen/kg Körpergewicht täglich in Form von Ferrum Hausmann® Tropfen, verabreicht entweder zu den Mahlzeiten (Gruppe A, n = 60) oder zwischen den Mahlzeiten (1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Verzehr von Nahrung, Gruppe B, n = 53), und wurde über 90 Tage fortgeführt. Zu den beurteilten klinischen Symptomen zählten Müdigkeit, Apathie, Anorexie und Reizbarkeit, wobei jedem Symptom ein Score zugeordnet wurde (0 = nicht vorhanden, 1 = moderat, 2 = ausgeprägt). Die Scores für die jeweiligen Einzelsymptome wurden addiert, sodass sich ein globaler Score zwischen 0 und 8 ergab. Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf Grundlage der 93 Patienten, die die gesamte Beobachtungsphase durchlaufen haben. In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante Abnahme des globalen klinischen Scores: in Gruppe A (Ferrum Hausmann® zu den Mahlzeiten) von im Mittel 2,70 auf 0,74; in Gruppe B (Ferrum Hausmann® zwischen den Mahlzeiten) von 2,67 auf 0,98. Die Hb-Werte stiegen von 98,4 g/l auf 111,9 g/l (Gruppe mit Ferrum Hausmann® zu den Mahlzeiten über 90 Tage) bzw. von 98,5 g/l auf 111,0 g/l (andere Gruppe) an (beide p < 0,05). Diese Studie zeigt, dass Ferrum Hausmann® ohne Wirksamkeitseinbußen zusammen mit den Mahlzeiten verabreicht werden kann. Dies ist bei Kindern und Jugendlichen besonders relevant, weil eine gleichzeitige Verabreichung mit Nahrung die Anwendung vereinfachen und damit die Therapiecompliance verbessern kann. Die Verträglichkeit wurde mit 3 unerwünschten Ereignissen in Gruppe A und 4 unerwünschten Ereignissen in Gruppe B in beiden Gruppen als zufriedenstellend bewertet. Bei diesen Fällen handelte es sich ausnahmslos um gastrointestinale Symptome (überwiegend Diarrhoe).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Das Eisen im Wirkstoff Eisen(III)-Carboxymaltose-Komplex liegt im Gastrointestinaltrakt nicht als freies Eisen vor und wird vom Körper nicht wie Eisen(II)-salze durch Diffusion aufgenommen. Stattdessen wird das Eisen des Eisen(III)-Carboxymaltose-Komplexes über einen aktiven

Regulierungsmechanismus aufgenommen, der eine übermäßige Aufnahme von Eisen im Falle einer Überdosierung mit Ferrum Hausmann® verhindert.

Der Anstieg des Serumeisens nach der Anwendung korreliert nicht mit der aus dem Einbau in Hb ermittelten Gesamteisenresorption. Studien mit radiomarkiertem Eisen(III)-Carboxymaltose zeigten eine gute Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil der Erythrozytenaufnahme (Einbau in Hb) und der mittels Gesamtkörperzählung berechneten Resorption. Die höchste Eisenresorption aus Eisen(III)-Carboxymaltose findet im Duodenum und Jejunum statt. Wie bei anderen oralen Eisenpräparaten nahm die relative Eisenresorption aus Eisen(III)-Carboxymaltose, gemessen als Einbau in Hb, mit zunehmenden Eisendosen ab. Zudem wurde eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Eisenmangels (d. h. des Serumferritinspiegels) und der relativen resorbierten Eisenmenge beobachtet (d. h. je größer der Eisenmangel, desto besser die relative Resorption). Im Gegensatz zu Eisen(II)-Salzen wurde in präklinischen und klinischen Studien kein negativer Einfluss von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Eisen aus Eisen(III)-Carboxymaltose festgestellt. In einer klinischen Studie wurde eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit von Eisen aus Eisen(III)-Carboxymaltose nachgewiesen, wohingegen sich in anderen Studien zwar ein positiver Trend, aber keine klinisch relevanten Wirkungen einer gleichzeitigen Einnahme mit Nahrung zeigten.

### Verteilung

Im Gastrointestinaltrakt resorbiertes Eisen gelangt ins Blut und wird dort sofort an Transferrin gebunden. Transferrin-gebundenes Eisen wird daraufhin in Geweben, die Eisen benötigen, oder in Speicherorganen wie Leber und Milz verteilt. Die Verteilung von Eisen aus Eisen(III)-Carboxymaltose nach der Resorption wurde in einer Studie unter Verwendung der Twin-Isotopen-Technik ermittelt (<sup>55</sup>Fe und <sup>59</sup>Fe).

### Biotransformation

Der Großteil des Eisens wird während der Erythropoese im Knochenmark in das Sauerstofftransportprotein Hämoglobin eingebaut oder als Ferritin gespeichert. Das Eisen in Erythrozyten wird am Ende ihrer Lebensspanne wiederverwertet. Die Abbauprodukte von Carboxymaltose (Maltose und Gluconat) werden in Glucose umgewandelt, die wiederum innerhalb des Intermediärstoffwechsels verwertet wird.

### Elimination

Nicht absorbiertes Eisen wird über die Faeces ausgeschieden.

### Pharmakokinetik in besonderen Bevölkerungsgruppen

Es liegen keine Daten vor.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität von Einzeldosen und bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, und zur Genotoxizität lassen die erhaltenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zur Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Sahne-Aroma (enthält Propylenglykol und Vanillin),  
Methyl-4hydroxybenzoat (Ph. Eur.),  
Propyl-4hydroxybenzoat (Ph. Eur.),  
Sorbitol-Lösung (70 %) (nicht kristallisierend) (Ph. Eur.),  
Saccharose,  
Gereinigtes Wasser,  
Natriumhydroxid

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: 2 Monate.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Sirup zum Einnehmen, N2 Packung mit 1 Glasflasche zu 200 ml  
Unverkäufliches Muster mit 1 Glasflasche zu 200 ml

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den regionalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Vifor France  
100–101 Terrasse Boieldieu  
Tour Franklin La Défense 8  
92042 Paris La Défense Cedex  
Frankreich  
Tel.: +33 (0)1 41 06 58 90  
Fax: +33 (0)1 41 06 58 99  
E-Mail: [contact@vifor-france.fr](mailto:contact@vifor-france.fr)

### **Mitvertreiber**

Vifor Pharma Deutschland GmbH  
Gmunder Straße 25  
D-81379 München, Deutschland  
Tel.: +49 (0)89 324918 600  
Fax: +49 (0)89 324918 601  
E-Mail: [info-de@viforpharma.com](mailto:info-de@viforpharma.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

6024644.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

11. Mai 2005

Maltofer syrup DE

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2023

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig