

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venoferr 20 mg/ml – Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 20 mg Eisen in Form von Eisen-Saccharose (Eisen(III)-hydroxid-Saccharose-Komplex).

Jede 5 ml Ampulle Venoferr enthält 100 mg Eisen in Form von Eisen-Saccharose (Eisen(III)-hydroxid-Saccharose-Komplex).

Jede 5 ml Durchstechflasche Venoferr enthält 100 mg Eisen in Form von Eisen-Saccharose (Eisen(III)-hydroxid-Saccharose-Komplex).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Venoferr enthält 7 mg Natrium pro ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Venoferr ist eine dunkelbraune, nicht transparente, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Bei folgenden Indikationen ist der Einsatz von Venoferr zur Behandlung eines Eisenmangels angezeigt:

- Klinische Notwendigkeit für eine rasche Eisenzufuhr;
- Bei Unverträglichkeit oder Nichteinhalten einer oralen Eisenbehandlung;
- Bei aktiven entzündlichen Darmerkrankungen, bei denen orale Eisenpräparate unwirksam sind;
- Bei chronischen Nierenerkrankungen, bei denen orale Eisenpräparate weniger wirksam sind.

Die Diagnose eines Eisenmangels muss auf geeigneten Labortests beruhen (z.B. Hb, Serum-Ferritin, TSAT, Serum-Eisen, etc.).
(Hb Hämoglobin, TSAT Transferrinsättigung)

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Während und nach jeder Anwendung von Venofer müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden.

Venofer sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardio-pulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Der Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach jeder Venofer-Gabe hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die kumulative Dosis von Venofer muss für jeden Patienten individuell berechnet und darf nicht überschritten werden.

Dosisberechnung

Die kumulative Gesamtdosis von Venofer, entsprechend dem Gesamteisendefizit (mg), ist vom Hämoglobinspiegel (Hb) und vom Körpergewicht abhängig. Die Dosierung von Venofer muss mithilfe der folgenden Ganzoni-Formel für jeden Patienten individuell nach seinem Gesamteisendefizit berechnet werden. Ein Beispiel:

$$\text{Gesamteisendefizit [mg]} = \text{Körpergewicht [kg]} \times (\text{Soll-Hb} - \text{Ist-Hb}) \text{ [g/dl]} \times 2,4^* + \text{Reserveeisen [mg]}$$

- Unter 35 kg Körpergewicht: Soll-Hb = 13 g/dl und Reserveeisen = 15 mg/kg Körpergewicht
- 35 kg Körpergewicht und darüber: Soll-Hb = 15 g/dl und Reserveeisen = 500 mg

* Faktor 2,4 = 0,0034 (Eisengehalt des Hämoglobins = 0,34 %) × 0,07 (Blutvolumen = 7 % des Körpergewichts) × 1000 (Umrechnung von [g] in [mg]) × 10

$$\text{Zu verabreichende Gesamtmenge Venofer (in ml)} = \frac{\text{Gesamteisendefizit [mg]}}{20 \text{ mg Eisen/ml}}$$

Zu verabreichende Gesamtmenge Venofer (ml) gemäß Körpergewicht, Ist-Hämoglobinwert und Soll-Hämoglobinwert*:

Körpergewicht	Zu verabreichende Gesamtmenge Venofer (20 mg Eisen pro ml)			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
30 kg	47,5 ml	42,5 ml	37,5 ml	32,5 ml
35 kg	62,5 ml	57,5 ml	50 ml	45 ml
40 kg	67,5 ml	60 ml	55 ml	47,5 ml

Körpergewicht	Zu verabreichende Gesamtmenge Venofer (20 mg Eisen pro ml)			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
45 kg	75 ml	65 ml	57,5 ml	50 ml
50 kg	80 ml	70 ml	60 ml	52,5 ml
55 kg	85 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	80 ml	67,5 ml	57,5 ml
65 kg	95 ml	82,5 ml	72,5 ml	60 ml
70 kg	100 ml	87,5 ml	75 ml	62,5 ml
75 kg	105 ml	92,5 ml	80 ml	65 ml
80 kg	112,5 ml	97,5 ml	82,5 ml	67,5 ml
85 kg	117,5 ml	102,5 ml	85 ml	70 ml
90 kg	122,5 ml	107,5 ml	90 ml	72,5 ml

* Unter 35 kg Körpergewicht: Soll-Hb = 13 g/dl
 35 kg Körpergewicht und darüber: Soll-Hb = 15 g/dl

Zur Umrechnung von Hb (mM) in Hb (g/dl) ist das Erstere mit 1,6 zu multiplizieren. Wenn die notwendige Gesamtdosis die maximal erlaubte Einzeldosis überschreitet, muss die Anwendung aufgeteilt werden.

Dosierung

Erwachsene

5–10 ml Venofer (100–200 mg Eisen) ein- bis dreimal wöchentlich. Die Verabreichungsdauer und Verdünnungsrate entnehmen Sie dem Abschnitt „Art der Anwendung“.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Venofer bei Kindern ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Deshalb wird der Einsatz von Venofer bei Kindern nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Venofer darf nur intravenös verabreicht werden. Dies kann entweder mittels langsamer intravenöser Injektion, intravenöser Tropfinfusion oder über die venöse Leitung des Dialysegeräts geschehen.

Intravenöse Tropfinfusion

Venofer darf ausschließlich mit steriler 0,9%iger (m/V) Kochsalzlösung (NaCl) verdünnt werden. Venofer muss unmittelbar vor der Infusion verdünnt werden und die Lösung sollte wie folgt verabreicht werden:

Venofer-Dosis (in mg Eisen)	Venofer-Dosis (in ml Venofer)	Maximales Verdünnungsvolumen der sterilen 0,9%igen (m/V) NaCl-Lösung	Mindestinfusionsdauer
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 Minuten
100 mg	5 ml	100 ml	15 Minuten
200 mg	10 ml	200 ml	30 Minuten

Aus Gründen der Stabilität dürfen mit Venofer keine Verdünnungen niedrigerer Konzentration vorgenommen werden.

Intravenöse Injektion

Venofer kann unverdünnt als langsame intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute verabreicht werden. Pro Injektion dürfen maximal 10 ml Venofer (200 mg Eisen) verabreicht werden.

Injektion in die venöse Leitung des Dialysegeräts

Venofer kann während der Hämodialyse direkt in die venöse Leitung des Dialysegerätes gespritzt werden. Dabei ist wie bei der intravenösen Injektion vorzugehen.

4.3. Gegenanzeigen

Die Verwendung von Venofer ist unter den folgenden Umständen kontraindiziert:

- Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Venofer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bei schwerer bekannter Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate.
- Bei einer nicht durch Eisenmangel hervorgerufenen Anämie.
- Bei nachgewiesener Eisenüberladung (Hämochromatose) oder hereditären Eisenverwertungsstörungen.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Parenteral verabreichte Eisenpräparate können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerwiegende und potenziell tödlich verlaufende anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Injektionen parenteraler Eisenpräparate, einschließlich Eisen-Saccharose, wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die sich zu einem Kounis-Syndrom entwickelt haben (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können, siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit bekannter Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Eisen-Dextran oder Eisengluconat zeigten in mehreren Studien eine gute Verträglichkeit von Venofer. Hinweise bei bekannter schwerwiegender Überempfindlichkeit gegenüber anderen parenteralen Eisenprodukten finden Sie in Abschnitt 4.3.

Ein erhöhtes Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittelallergien, sowie bei solchen mit schwerem Asthma, Ekzem oder anderen atopischen Allergien in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus Erythematoses, rheumatoide Arthritis) besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei der parenteralen Anwendung von Eisenkomplex-Präparaten.

Venofer sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardio-pulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Jeder Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach jeder Venofer-Injektion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden. Wenn während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen oder Anzeichen einer Unverträglichkeit auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Eine Ausrüstung zur kardio-pulmonalen Reanimation sowie zur Behandlung einer akuten anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion sollte verfügbar sein, einschließlich einer injizierbaren 1:1.000 Adrenalinlösung. Falls erforderlich, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden erfolgen.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung verabreicht werden. Bei Leberfunktionsstörungen, bei denen Eisenüberladung ein auslösender Faktor ist, insbesondere bei Porphyria cutanea tarda (chronische hepatische Porphyrie), sollte die Verabreichung von parenteralem Eisen vermieden werden. Zur Vorbeugung vor einer Eisenüberladung wird eine sorgfältige Überwachung des Eisenstatus empfohlen.

Im Fall von akuten oder chronischen Infektionen ist parenterales Eisen mit Vorsicht anzuwenden. Bei Patienten mit Bakteriämie wird empfohlen, die Verabreichung von Venofer zu beenden. Bei Patienten mit chronischen Infektionen sind Risiko und Nutzen der Anwendung abzuwägen.

Die paravenöse Injektion ist zu vermeiden, da der Austritt von Venofer an der Injektionsstelle zu Schmerzen, Entzündungen und Braunverfärbung der Haut führen kann.

Venofer enthält 7 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen parenteralen Eisenpräparaten soll Venofer nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten verabreicht werden, da die Absorption des oralen Eisens vermindert ist. Mit einer oralen Eisentherapie sollte deshalb frühestens 5 Tage nach der letzten Injektion von Venofer begonnen werden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Eisen-Saccharose bei Schwangeren im ersten Trimester vor. Daten (Schwangerschaftsausgang in 303 Fällen) aus der Anwendung von Venofer bei Frauen im zweiten und dritten Trimester ergaben keine Sicherheitsbedenken für Mutter oder Neugeborenes. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher vor Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich und Venofer sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn es ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Im ersten Trimester einer Schwangerschaft auftretende Eisenmangelanämien können in vielen Fällen mit oral verabreichten Eisenpräparaten behandelt werden. Die Behandlung mit Venofer sollte auf das zweite und dritte Trimester begrenzt werden, sofern der Nutzen der Therapie höher als das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus eingeschätzt wird.

Nach parenteraler Eisengabe kann es zu fetaler Bradykardie kommen. Diese ist in der Regel vorübergehend und tritt infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion der Mutter auf. Das ungeborene Kind sollte während einer intravenösen Verabreichung parenteraler Eisenpräparate an schwangere Frauen sorgfältig überwacht werden.

Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Informationen zum Übergang von Eisen in die Muttermilch nach einer intravenösen Verabreichung von Eisen-Saccharose vor. In einer klinischen Studie erhielten 10 gesunde stillende Mütter mit Eisendefizit eine Gabe von 100 mg Eisen in Form von Eisen-Saccharose. Vier Tage nach der Behandlung war der Eisenspiegel in der Muttermilch nicht angestiegen und Unterschiede zur Kontrollgruppe (n = 5) lagen nicht vor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Neugeborene/Säuglinge über die Muttermilch von Venofer stammendem Eisen ausgesetzt werden. Daher sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden.

Präklinische Daten geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf den Säugling. Bei lactierenden Ratten, die mit mittels ⁵⁹Fe markierter Eisen-Saccharose behandelt wurden, konnte eine geringfügige Übertragung von Eisen in die Milch und ein Übergang von Eisen in die Jungtiere beobachtet werden. Es ist unwahrscheinlich, dass nicht metabolisierte Eisen-Saccharose in die Muttermilch gelangt.

Fertilität

Die Behandlung mit Eisen-Saccharose zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität und das Paarungsverhalten von Ratten.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Falls nach der Verabreichung von Venofer Symptome wie Schwindel, Verwirrtheit oder Benommenheit auftreten, sollten betroffene Patienten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8. Nebenwirkungen

Die häufigste in klinischen Studien beobachtete Nebenwirkung (ADR) von Venofer war eine Störung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie); diese trat mit einer Rate von 4,5 Ereignissen pro 100 Studienteilnehmern auf. Die wichtigsten beobachteten Nebenwirkungen (ADRs) von Venofer sind Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit einer Rate von 0,25 Ereignissen pro 100 Studienteilnehmern auftraten. Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen wurden erst nach der Markteinführung gemeldet (geschätzt als selten); es wurden Todesfälle berichtet. Siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden, in der untenstehenden Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit der Verabreichung von Venofer in klinischen Studien mit 4.064 Teilnehmern sowie im Postmarketing-Umfeld berichtet.

Systemorgan- klassen	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Häufigkeit unbekannt ¹⁾
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit		Anaphylaktoide/ anaphylaktische Reaktionen, Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Störung des Geschmacks- empfindens	Kopfschmerzen, Schwindel, Fehlempfindungen (Parästhesie), Hypoästhesie	Ohnmacht, Schläfrigkeit	Verringerter Bewusstseinsgrad, Verwirrung, Bewusstseins- verlust, Angstzustände, Tremor
Herz- erkrankungen			Herzrasen (Palpitationen)	Bradykardie, Tachykardie, Kounis-Syndrom
Gefäß- erkrankungen	Niedriger Blutdruck, Bluthochdruck	Gesichtsrotung (Flush), Venenentzündung (Phlebitis)		Kreislauf- zusammenbruch, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Atemnot (Dyspnoe)		Bronchospasmus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Urinverfärbung	

Systemorgan- klassen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Häufigkeit unbekannt ¹⁾
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Juckreiz, Ausschlag		Nesselsucht, Erythem
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Muskelspasmen, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Reaktionen an der Injektions- /Infusionsstelle ²⁾	Schüttelfrost, Kraftlosigkeit, Müdigkeit, peripheres Ödem, Schmerzen	Schmerzen in der Brustgegend, Hyperhidrose, Fieber	Kalte Schweiß- ausbrüche, Unwohlsein, Blässe, grippeähnliche Symptome ³⁾
Untersuchungen		Alanin- Aminotransferase- Erhöhung, Aspartat- Aminotransferase- Erhöhung, Gamma- Glutamyltransferase- Erhöhung, Serumferritin- Erhöhung	Laktatdehydrogenase- Erhöhung im Blut	

¹⁾ Spontane Meldungen nach der Markteinführung; geschätzt als selten

²⁾ Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen an der Injektions-/Infusionsstelle sind: Schmerzen, Extravasation, Irritation, Reaktion, Verfärbung, Hämatom und Juckreiz.

³⁾ Können innerhalb weniger Stunden bis mehrerer Tage einsetzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu einer Eisenüberladung führen, die als Hämosiderose manifest werden kann. Überdosierungen sollten, wenn der behandelnde Arzt dies für erforderlich hält, mit einem Eisenchelatbildner oder gemäß medizinischen Standardverfahren behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum, Eisen, parenterales Präparat, ATC-Code: B03AC

Wirkmechanismus

Eisen-Saccharose, der Wirkstoff von Venofer, besteht aus einem polynukleären Eisen(III)-hydroxid-Kern, der von einer großen Zahl nicht kovalent gebundener Saccharosemoleküle umgeben ist. Das Gewichtsmittel der Molmasse (Mw) des Komplexes beträgt ca. 43 kDa. Der polynukleäre Eisenkern weist eine ähnliche Struktur auf wie der Kern des physiologischen Eisenspeicherproteins Ferritin. Der Komplex ist so aufgebaut, dass verwertbares Eisen für die Eisentransport- und Eisenspeicherproteine im Körper (z. B. Transferrin bzw. Ferritin) in kontrollierter Form zur Verfügung gestellt wird.

Nach intravenöser Verabreichung wird der polynukleäre Eisenkern des Komplexes vorwiegend vom retikuloendothelialen System in Leber, Milz und Knochenmark aufgenommen. In einem zweiten Schritt wird das Eisen für die Synthese von Hb, Myoglobin und anderen eisenhaltigen Enzymen verwendet oder primär in der Leber in Form von Ferritin gespeichert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Chronische Nierenerkrankung

Bei der Studie LU98001 handelte es sich um eine einarmige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Eisen in Form von Venofer, das Hämodialyse-Patienten mit Eisenmangelanämie ($Hb > 8$ und $< 11,0$ g/dl, $TSAT < 20$ % und Serumferritin ≤ 300 µg/l), die eine rHuEPO-Therapie erhalten haben, 3 bis 4 Wochen lang in bis zu 10 Sitzungen verabreicht wurde. Bei 60/77 Patienten wurde ein $Hb \geq 11$ g/dl erreicht. Der mittlere Anstieg von Serumferritin und TSAT war vom Beginn bis zum Ende der Behandlung (Tag 24) sowie bei den Nachuntersuchungen nach 2 und 5 Wochen signifikant.

In der randomisierten Studie 1VEN03027 wurden Venofer (1000 mg verteilt auf einzelne Dosen über einen Zeitraum von 14 Tagen) und oral verabreichtes Eisensulfat (325 mg 3 Mal täglich über einen Zeitraum von 56 Tagen) bei Patienten mit nicht dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung ($Hb \leq 11,0$ g/dl, Serumferritin ≤ 300 µg/l und $TSAT \leq 25$ %) mit oder ohne rHuEPO verglichen. Eine klinische Reaktion (definiert als Hb -Anstieg $\geq 1,0$ g/dl und Serumferritin-Anstieg ≥ 160 µg/l) konnte häufiger bei Patienten unter Venofer (31/79; 39,2 %) als unter oraler Eisengabe

(1/82; 1,2 %) beobachtet werden; $p < 0,0001$.

Entzündliche Darmerkrankung

Eine randomisierte, kontrollierte Studie verglich Venofer (intravenöse Einzeldosis von 200 mg Eisen einmal die Woche oder alle zwei Wochen bis zum Erreichen der Gesamtdosis) mit oralem Eisen (200 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 20 Wochen) bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung und Anämie ($Hb < 11,5$ g/dl). Am Ende der Behandlung wiesen 66 % der Patienten in der Venofer-Gruppe einen Hb-Anstieg von $\geq 2,0$ g/dl auf im Vergleich zu 47 % in der Gruppe mit oral verabreichtem Eisen ($p = 0,07$).

Nach der Geburt (postpartal)

Eine randomisierte, kontrollierte Studie an Frauen mit postpartaler Eisenmangelanämie ($Hb < 9$ g/dl und Serumferritin < 15 μ g/l, 24–48 Stunden nach der Geburt) verglich die Gabe von 2×200 mg Eisen in Form von Venofer an den Tagen 2 und 4 ($n = 22$) mit der Gabe von 200 mg oralem Eisen in Form von Eisensulfat zweimal täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen ($n = 21$). Der mittlere Hb-Anstieg vom Beginn der Behandlung bis zu Tag 5 betrug 2,5 g/dl bei der Venofer-Gruppe und 0,7 g/dl bei der mit oralem Eisen behandelten Gruppe ($p < 0,01$).

Schwangerschaft

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurden Frauen im dritten Schwangerschaftstrimester mit Eisenmangelanämie (Hb 8 bis 10,5 g/dl und Serumferritin < 13 μ g/l) zufällig ausgewählt und erhielten Venofer (die individuell berechnete Eisengesamtdosis wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht) oder einen oralen Eisen-Polymaltose-Komplex (100 mg, $3 \times$ täglich bis zur Geburt). Der Hb-Anstieg ab Behandlungsbeginn fiel bei der Venofer-Gruppe am Tag 28 und bei der Geburt ($p < 0,01$) deutlich höher aus als bei der mit oralem Eisen behandelten Gruppe.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Ferrokinetik der Eisen-Saccharose wurde mithilfe von markiertem ^{52}Fe und ^{59}Fe bei sechs Patienten mit Anämie und chronischem Nierenversagen untersucht. In den ersten 6–8 Stunden wurde ^{52}Fe von der Leber, von der Milz und vom Knochenmark aufgenommen. Die radioaktive Aufnahme durch die an Makrophagen reiche Milz wird als repräsentativ für die retikuloendotheliale Eisenaufnahme angesehen.

Nach intravenöser Injektion einer Einzeldosis von 100 mg Eisen in Form von Eisen-Saccharose bei gesunden Freiwilligen wurden die maximalen totalen Serumeisenkonzentrationen 10 Minuten nach der Injektion erreicht, wobei die durchschnittliche Konzentration 538 μ mol/l betrug. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments entsprach dem Volumen des Plasmas (ca. 3 l).

Biotransformation

Nach der Injektion dissoziiert die Saccharose größtenteils und der polynukleäre Eisenkern wird vorwiegend vom retikuloendotheliale System der Leber, der Milz und des Knochenmarks aufgenommen. Vier Wochen nach der Gabe lag die Eisenverwertung der Erythrozyten in einem Bereich von 59 bis 97 %.

Elimination

Das Gewichtsmittel der Molmasse (Mw) des Eisen-Saccharose-Komplexes beträgt ca. 43 kDa, was ausreichend hoch ist, um eine renale Elimination zu verhindern. Die renale Eisenelemination in den ersten vier Stunden nach Injektion einer Venofer-Dosis von 100 mg Eisen entsprach weniger als 5 % der Dosis. Nach 24 Stunden war die totale Serumeisenkonzentration wieder auf den Ausgangswert zurückgegangen. Die renale Elimination der Saccharose betrug ca. 75 % der verabreichten Dosis.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine besonderen Gefahren für Menschen auf Grundlage konventioneller Studien zu Toxizität bei wiederholter Aufnahme, Genotoxizität und Toxizität für Reproduktion und Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

6.2. Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei einer Zumischung anderer Lösungen oder Arzneimittel besteht die Gefahr einer Ausfällung und/oder Wechselwirkung. Die Kompatibilität mit Behältern, die nicht aus Glas, Polyethylen oder PVC bestehen, ist nicht bekannt.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit des Fertigproduktes

3 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behälters

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort verwendet werden.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung mit steriler 0,9%iger (m/V) Kochsalzlösung (NaCl)

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt sofort nach Verdünnung mit steriler 0,9%iger m/V Kochsalzlösung verwendet werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung lagern.
Informationen zu Lagerbedingungen nach dem Verdünnen oder dem erstmaligen Öffnen des Arzneimittels finden Sie in Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer Ampulle (Typ I Glas) in Packungsgrößen von 5.
5 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) in Packungsgrößen von 5.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Verwendung sind die Ampullen oder Durchstechflaschen auf sichtbare Sedimente oder Beschädigungen zu prüfen. Es dürfen ausschließlich Behälter mit einer homogenen, sedimentfreien Lösung verwendet werden.

Venofer darf zur Verdünnung nicht mit anderen Arzneimitteln außer einer sterilen 0,9%igen (m/V) Kochsalzlösung gemischt werden. Eine Anleitung zur Verdünnung des Produkts vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 4.2.

Die verdünnte Lösung muss braun und klar erscheinen.

Venofer-Ampullen und Durchstechflaschen sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-23754

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.08.2000

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.05.2008

10. STAND DER INFORMATION

12.2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig