

**Zusammensetzung****Wirkstoffe**

Ferrum ut Ferri oxidum saccharatum.

**Hilfsstoffe**

Natrii hydroxidum.

Aqua ad iniectabilia q.s. ad solut.

Venofe enthält bis zu 7 mg Natrium pro ml.

**Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Injektionslösung zur i.v. Verabreichung.

Eine Ampulle zu 5 ml enthält 100 mg Eisen.

Eine Durchstechflasche zu 5 ml enthält 100 mg Eisen.

Osmolarität: ca 1250mOsm/l; ph-Wert: 10,5 – 11,0.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Eisenmangel bei Patienten, bei denen eine orale Eisentherapie ungenügend wirksam oder nicht durchführbar ist, wie:

- Bei Unverträglichkeit oraler Eisenpräparate.
- Bei entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Colitis ulcerosa), die sich durch eine orale Eisentherapie verschlimmern können.
- Bei therapierefraktären Eisenmangelzuständen mit Verdacht auf unzuverlässige Einnahme oraler Eisenpräparate.

Venofe soll nur verabreicht werden, wenn die Indikation durch entsprechende Untersuchungen gesichert ist. Geeignete Laboranalysen sind Hämoglobin, Serumferritin, Transferrinsättigung.

Wegen fehlender Erfahrung wird die Verabreichung von Venofe an Kinder unter 3 Jahren nicht empfohlen.

**Dosierung/Anwendung**

Venofe darf nur langsam intravenös verabreicht werden.

Venofe darf NICHT subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

Während und nach jeder Anwendung von Venofe müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Eine entsprechende Notfallbehandlung muss gewährleistet sein (weiteres siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die kumulative Dosis von Venofe muss für jeden Patienten individuell berechnet werden und darf nicht überschritten werden. Die Berechnung der Dosis ist vom Körpergewicht und Hb-Wert abhängig.

Wenn die notwendige Gesamtdosis die maximal zulässige Einzeldosis von 200 mg (Injektion) oder 500 mg (Infusion) übersteigt, muss die Verabreichung der Gesamtdosis aufgeteilt werden.

**Berechnung der Dosierung**

Die kumulative Gesamtdosis von Venofe, entsprechend dem Gesamteisendefizit (mg), wird durch den Hämoglobinwert (Hb) und das Körpergewicht (KG) bestimmt. Die Venofe-Dosis muss für jeden Patienten entsprechend dem Gesamteisendefizit individuell berechnet werden, welches sich wie folgt nach der Ganzoni-Formel berechnet:

Gesamteisendefizit [mg] = [KG [kg] × (Soll Hb - Ist Hb) [g/dl] × 2,4\*] + Speichereisen [mg].

Unter 35 kg KG: Soll Hb = 13 g/dl resp. Speichereisen = 15 mg/kg KG.

35 kg KG und darüber: Soll Hb = 15 g/dl resp. Speichereisen = 500 mg.

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

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

Zu verabreichende Gesamtmenge Venofe (ml) nach Körpergewicht und Hb-Istwert:

KG	Zu verabreichende Gesamtmenge Venofe (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
10 kg	15,0 ml	15,0 ml	12,5 ml	10,0 ml
15 kg	25,0 ml	22,5 ml	17,5 ml	15,0 ml
20 kg	32,5 ml	27,5 ml	25,0 ml	20,0 ml
25 kg	40,0 ml	35,0 ml	30,0 ml	27,5 ml
30 kg	47,5 ml	42,5 ml	37,5 ml	32,5 ml

35 kg	62,5 ml	57,5 ml	50,0 ml	45,0 ml
40 kg	67,5 ml	60,0 ml	55,0 ml	47,5 ml
45 kg	75,0 ml	65,0 ml	57,5 ml	50,0 ml
50 kg	80,0 ml	70,0 ml	60,0 ml	52,5 ml
55 kg	85,0 ml	75,0 ml	65,0 ml	55,0 ml
60 kg	90,0 ml	80,0 ml	67,5 ml	57,5 ml
65 kg	95,0 ml	82,5 ml	72,5 ml	60,0 ml
70 kg	100,0 ml	87,5 ml	75,0 ml	62,5 ml
75 kg	105,0 ml	92,5 ml	80,0 ml	65,0 ml
80 kg	112,5 ml	97,5 ml	82,5 ml	67,5 ml
85 kg	117,5 ml	102,5 ml	85,0 ml	70,0 ml
90 kg	122,5 ml	107,5 ml	90,0 ml	72,5 ml

*Hb-Sollwert*

Unter 35 kg KG:	Soll Hb = 13 g/dl
35 kg KG und darüber:	Soll Hb = 15 g/dl

Zur Umrechnung von Hb (mM) in Hb (g/dl) ist Ersteres mit 1,6 zu multiplizieren.

Wenn die notwendige Gesamtdosis die maximal zulässige Einzeldosis von 200 mg (Injektion) oder 500 mg (Infusion) übersteigt, muss die Verabreichung aufgeteilt werden.

*Übliche Dosierung*

*Erwachsene:* 5–10 ml Venofer (100–200 mg Eisen) ein- bis dreimal wöchentlich. Verabreichungsdauer und Verdünnungsverhältnis siehe unter «Anwendung».

*Kinder über 3 Jahre:* Es liegen Daten in beschränktem Umfang für Kinder unter Studienbedingungen vor. Wenn eine klinische Notwendigkeit vorliegt, wird empfohlen, eine Dosierung von 0,15 ml Venofer (3 mg Eisen) pro kg Körpergewicht höchstens dreimal wöchentlich nicht zu überschreiten. Verabreichungsdauer und Verdünnungsverhältnis siehe unter «Anwendung».

*Maximal verträgliche Einzel- und Wochendosierung**Erwachsene*

*Als Injektion Gabe der pro Tag maximal verträglichen Dosis höchstens dreimal wöchentlich:*

- 10 ml Venofer (200 mg Eisen) injiziert während mindestens 10 Minuten.

*Als Infusion Gabe der pro Tag maximal verträglichen Dosis höchstens einmal wöchentlich:*

- Patienten mit einem Körpergewicht über 70 kg: 500 mg Eisen (25 ml Venofer) während mindestens 3 ½ Stunden
- Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg und darunter: 7 mg Eisen/kg Körpergewicht während mindestens 3 ½ Stunden

Die im Kapitel «Anwendung» vorgeschriebenen Infusionszeiten müssen strikt eingehalten werden, auch wenn der Patient nicht die maximal verträgliche Einzeldosis erhält.

Bleibt der Behandlungserfolg aus (Anstieg des Hämoglobins um etwa 0,1 g/dl Blut/Tag und etwa 1,0–2,0 g/dl nach 1–2 Wochen), so ist die ursprüngliche Diagnose zu überprüfen und ein weiterbestehender Blutverlust auszuschliessen.

*Anwendung*

Venofer darf nur intravenös mittels Tropfinfusion, langsamer Injektion oder direkt in den venösen Teil des Dialysegerätes verabreicht werden.

Venofer darf nicht intramuskulär oder subkutan verabreicht werden.

Wenn die notwendige Gesamtdosis die maximal zulässige Einzeldosis übersteigt, muss die Verabreichung der Gesamtdosis aufgeteilt werden.

*Intravenöse Tropfinfusion*

Venofer darf nur in steriler 0,9% m/V Natriumchloridlösung (NaCl-Lösung) verdünnt werden. Die Verdünnung muss unmittelbar vor der Infusion erfolgen, und die Lösung soll wie folgt infundiert werden:

Venofer-Dosis (mg Eisen)	Venofer-Dosis (ml Venofer)	Maximales Verdünnungsvolumen der sterilen 0,9% m/V NaCl-Lösung	Minimale Infusionszeit
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
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 Stunden
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 Stunden
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 Stunden

#### *Intravenöse Injektion*

Venofer kann durch langsame intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml unverdünnter Lösung pro Minute verabreicht werden, wobei pro Injektion 10 ml (200 mg Eisen) nicht überschritten werden dürfen. Der Arm des Patienten soll nach der Injektion gestreckt werden. Eine paravenöse Injektion ist zu vermeiden, da der Austritt von Venofer an der Injektionsstelle zu Schmerzen, Entzündungen, Gewebenekrosen und potentiell lang anhaltender Braunverfärbung der Haut führen kann, siehe auch unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

#### *Injektion in den venösen Teil des Dialysegeräts*

Venofer kann während einer Hämodialysesitzung direkt in den venösen Teil des Dialysegerätes verabreicht werden, wobei dieselben Bedingungen wie für die intravenöse Injektion gelten.

#### **Kontraindikationen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung.
- Anämie, die nicht auf Eisenmangel zurückzuführen ist (z.B. hämolytische Anämie, megaloblastische Anämie infolge Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, Störungen der Erythropoese, Knochenmarkhypoplasie, Bleianämie).
- Hinweise auf Eisenüberladung (Hämochromatose, Hämosiderose) oder erbliche Eisenverwertungsstörungen (sidero-achrestische Anämie, Thalassämie, Porphyria cutanea tarda).
- 1. Schwangerschaftstrimester.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Intravenöse Verabreichung von parenteralen Eisenpräparaten kann akute Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp hervorrufen (anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen), die möglicherweise letal sein können.

Solche Reaktionen wurden auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Applikationen parenteraler Eisenpräparate berichtet. Es gibt Berichte zu Überempfindlichkeitsreaktionen, die zum Kounis-Syndrom (akuter allergischer Spasmus der Koronararterien, der zu einem Myokardinfarkt führen kann) fortschreiten können. Bei Patienten, die Überempfindlichkeitsreaktionen auf Eisendextran durchgemacht haben, darf Venofer nur in zwingenden Situationen und unter strengen Vorsichtsmassnahmen verabreicht werden.

Die Behandlung mit Venofer sollte nur nach sorgfältiger Indikationsstellung durch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt verordnet werden.

Venofer sollte nur angewendet werden, falls medizinisches Fachpersonal, das anaphylaktische Reaktionen bewerten und behandeln kann, sofort verfügbar ist, sowie nur in einer Einrichtung, in der alle Vorrichtungen zur Reanimation vorhanden sind. Patienten sollten aktiv vor jeder Applikation von Venofer nach früheren unerwünschten Wirkungen intravenöser Eisenpräparate befragt werden.

Typische Symptome akuter Überempfindlichkeitsreaktionen sind: Blutdruckabfall, Tachykardie (bis hin zum anaphylaktischen Schock), respiratorische Symptome (Bronchospasmen, Ödeme von Larynx und Pharynx, u.a.) abdominale Symptome (Bauchkrämpfe, Erbrechen, u.a.) oder Hautsymptome (Urtikaria, Erythem, Pruritus, u.a.).

Patienten sollten während und über mindestens 30 Minuten nach der Applikation von parenteralen Eisenpräparaten auf Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden. Sollten während der Applikation allergische Reaktionen oder Anzeichen einer Unverträglichkeit auftreten, muss die Behandlung sofort gestoppt werden.

Zur medikamentösen Notfallbehandlung akuter anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen wird als erstes Adrenalin, z.B. 0.3 mg-weise i.m., empfohlen. Antihistaminika und/oder Kortikosteroide (späterer Wirkungseintritt) erst danach.

Das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien einschliesslich Arzneimittelunverträglichkeit, anamnestisch schwerem Asthma, Ekzem und sonstigen Atopien, sowie bei Patienten mit immunologischen oder entzündlichen Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. Die parenterale Eisengabe soll bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vermieden werden, bei welchen eine Eisenüberladung ein auslösender Faktor ist. Zur Verhinderung einer Eisenüberladung wird eine sorgfältige Überwachung des Eisenstatus empfohlen.

Bei Patienten mit erhöhtem Ferritinwert kann parenterales Eisen den Verlauf einer bakteriellen oder viralen Infektion ungünstig beeinflussen.

Bei akuten oder chronischen Infektionen ist bei parenteraler Eisengabe Vorsicht geboten. Bei Patienten mit chronischen Infektionen ist eine Nutzen-Risiko-Beurteilung vorzunehmen. Bei Patienten mit Bakteriämie wird empfohlen, die Verabreichung von Venofer zu beenden.

Eine paravenöse Injektion ist zu vermeiden, da der Austritt von Venofer an der Injektionsstelle zu Schmerzen, Entzündungen, Gewebenekrosen und potentiell lang anhaltender Braunverfärbung der Haut führen kann. Falls dies eintritt, muss die Verabreichung von Venofer unverzüglich unterbrochen werden. Gewebenekrosen wurden in klinischen Studien mit Venofer bisher nicht beobachtet.

Blutdruckabfälle wurden häufig im Zusammenhang mit der intravenösen Verabreichung von Eisen beobachtet. Deshalb sollte die Infusion mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Patienten mit Störungen der Leberfunktion, dekompensierter Leberzirrhose, Hepatitis epidemica, Osler-Rendu-Weber-Syndrom, infektiösen Nierenerkrankungen in der akuten Phase, unkontrolliertem Hyperparathyreoidismus ist bei der Verabreichung von Venofer besondere Vorsicht geboten.

Venofer enthält bis zu 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.

### **Interaktionen**

Venofer ist nur indiziert, wenn eine orale Eisentherapie nicht durchführbar oder ungenügend wirksam ist. In diesem letzten Fall wird empfohlen, Venofer nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten zu verabreichen, da die Resorption von oral verabreichtem Eisen vermindert sein kann.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

Es liegen nur ungenügende Daten aus der Anwendung von Eisensaccharose bei Schwangeren im ersten Trimester vor. Daten aus der Anwendung von Venofer bei Schwangeren im zweiten und dritten Trimester (303 Schwangerschaftsausgänge) ergaben keine Sicherheitsbedenken für die Mutter oder das Neugeborene.

Es ist bisher nicht bekannt, ob der in Venofer vorliegende Eisen(III)-hydroxid Saccharose Komplex die Plazenta passiert. An Transferrin gebundenes Eisen passiert jedoch die Plazentaschranke und an Laktoferrin gebunden tritt es in die Muttermilch über.

Untersuchungen über den Einfluss auf den Eisenhaushalt des Neugeborenen liegen nicht vor.

Venofer ist im ersten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen») und im 2. und 3. Trimester nur bei zwingender Indikation anzuwenden.

Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist vor Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich, da Überempfindlichkeitsreaktionen zu einer besonderen Gefährdung von Mutter und Kind führen können (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Für die Berechnung der benötigten Eisenmenge sollte das Körpergewicht vor dem Beginn der Schwangerschaft herangezogen werden, um eine mögliche Überdosierung zu vermeiden.

Zur Ausscheidung von Eisen in der Muttermilch beim Menschen nach intravenöser Verabreichung von Eisensaccharose liegen begrenzte Daten vor. In einer klinischen Studie erhielten 10 gesunde stillende Mütter mit Eisenmangel 100 mg Eisen in Form von Eisensaccharose. Vier Tage nach der Behandlung war der Eisengehalt der Muttermilch nicht angestiegen, und es bestand kein Unterschied zur Kontrollgruppe (n=5). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Neugeborene/Säuglinge über die Muttermilch gegenüber Eisen aus Venofer exponiert werden; daher ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.

Für Daten aus tierexperimentellen Studien, siehe «Präklinische Daten».

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Venofer einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder auf das Bedienen von Maschinen hat. Falls jedoch 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.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die häufigste in klinischen Studien mit Venofer beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkung war Dysgeusie, welche mit einer Rate von 4,5 Ereignissen pro 100 Studienteilnehmende auftrat. Weitere häufige unerwünschte Wirkungen waren Übelkeit, Hypotonie, Hypertonie und Schmerzen an der Injektionsstelle, die mit einer Rate von 1 bis 2 Ereignissen pro 100 Teilnehmende auftraten.

Die wichtigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Venofer sind Überempfindlichkeitsreaktionen, welche in klinischen Prüfungen mit einer Rate von 0,25 Ereignissen pro 100 Teilnehmende auftraten. Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen) waren selten. Im Allgemeinen sind anaphylaktoide/ anaphylaktische Reaktionen sehr ernst zu nehmende Nebenwirkungen, die letal sein können (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die Symptome beinhalten, unter anderem, Kreislaufkollaps, Blutdruckabfall, Tachykardie, respiratorische Symptome (Bronchospasmen, Ödeme von Larynx und Pharynx, u.a.) abdominale Symptome (Bauchschmerzen, Erbrechen, u.a.) oder Hautsymptome (Urtikaria, Erythem, Pruritus, u.a.).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei 4064 Patienten in klinischen Studien in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung von Venofer berichtet, wodurch ein kausaler Zusammenhang angenommen werden kann. Die Häufigkeit der unten aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird klassifiziert als häufig (<1/10, ≥1/100), gelegentlich (<1/100, ≥1/1000) und selten (<1/1000, ≥1/10'000).

#### *Störungen des Immunsystems*

*Gelegentlich:* Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### *Stoffwechsel und Ernährungsstörungen*

*Gelegentlich:* Serumferritin erhöht.

#### *Nervensystem*

*Häufig:* Dysgeusie, Schwindel.

*Gelegentlich:* Kopfschmerzen, Parästhesien, Hypästhesien.

*Selten:* Synkope, Somnolenz.

#### *Funktionsstörungen des Herzens*

*Gelegentlich:* Hypotonie und Kollaps, Tachykardie

*Selten:* Palpitationen.

#### *Funktionsstörungen der Gefässe*

*Häufig:* Hypotonie, Hypertonie.

*Gelegentlich:* Hitzegefühl, Phlebitis.

#### *Atmungsorgane*

*Gelegentlich:* Dyspnoe.

#### *Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege*

*Gelegentlich:* Chromaturie.

#### *Gastrointestinale Störungen*

*Häufig:* Übelkeit.

*Gelegentlich:* Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

*Gelegentlich:* Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht.

*Selten:* Laktatdehydrogenase im Blut erhöht.

**Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Gelegentlich:* Pruritus, Ausschlag.

**Muskelskelettsystem (Funktionsstörungen des Bewegungsapparates, des Bindegewebes und der Knochen)**

*Gelegentlich:* Muskelspasmen, Myalgie, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Rückenschmerzen.

**Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle**

*Häufig:* Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle<sup>1)</sup>.

*Gelegentlich:* Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Asthenie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Schmerzen.

*Selten:* Hyperhidrose, Fieber.

<sup>1)</sup> Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen sind: Schmerzen, Extravasation, Irritation, Reaktion, Verfärbung, Hämatom, Juckreiz an der Injektions-/Infusionsstelle.

**Aus Spontanberichten kommen folgende Nebenwirkungsmeldungen nach dem Inverkehrbringen**

*Häufigkeit nicht bekannt:* Bewusstseinsstrübung, Bradykardie, Thrombophlebitis.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

**Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu einer Eisenüberladung führen, die als Hämosiderose manifest werden kann. Eine Überdosierung sollte im Ermessen des behandelnden Arztes mit einem Eisenchelator oder nach dem ärztlichen Standardvorgehen behandelt werden.

**Eigenschaften/Wirkungen****ATC-Code**

B03AC

**Wirkungsmechanismus**

Siehe «Pharmakodynamik».

**Pharmakodynamik**

Eisensaccharose, der Wirkstoff von Venofer, besteht aus einem polynukleären Eisen(III)-hydroxid-Kern, welcher von einer grossen Zahl nicht kovalent gebundener Saccharosemoleküle umgeben ist. Der Komplex hat ein gewichtsgemittelttes Molekulargewicht (Mw) von ca. 43 kDa. Der polynukleäre Eisenkern besitzt eine ähnliche Struktur wie der Kern des physiologischen Eisenspeicherproteins Ferritin. Der Komplex ist so aufgebaut, dass verwertbares Eisen für die Eisen-transport- und Eisenspeicherproteine im Körper (d.h. Transferrin resp. Ferritin) unter kontrollierten Bedingungen bereitgestellt wird.

Nach intravenöser Verabreichung wird der polynukleäre Eisenkern aus dem Komplex vorwiegend vom retikuloendothelialen System in Leber, Milz und Knochenmark aufgenommen. In einem zweiten Schritt wird das Eisen zur Synthese von Hb, Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen verwendet oder primär in der Leber als Ferritin gespeichert.

**Klinische Wirksamkeit**

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das hämatologische Ansprechen auf intravenös verabreichten Eisen(III)-hydroxid Saccharose Komplex schneller erfolgt als auf oral verabreichte lösliche Präparate.

**Pharmakokinetik****Absorption**

Nicht zutreffend.

**Distribution**

Die Ferrokinetik von mit <sup>52</sup>Fe und <sup>59</sup>Fe markierter Eisensaccharose wurde in 6 Patienten mit Anämie und chronischem Nierenversagen untersucht. In den ersten 6–8 Stunden wurde <sup>52</sup>Fe von der Leber, von der Milz und vom Knochenmark aufgenommen. Die Aufnahme der Radioaktivität 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 Eisensaccharose bei gesunden Freiwilligen wurden die maximalen totalen Serumeisenkonzentrationen 10 Minuten nach der Injektion erreicht, wobei die durchschnittliche Konzentration 538 µmol/l betrug. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments entsprach gut dem Plasmavolumen (ca. 3 Liter).

**Metabolismus**

Nach der Injektion dissoziiert die Saccharose grösstenteils, und der polynukleäre Eisenkern wird vorwiegend vom retikuloendothelialen System der Leber, der Milz und des Knochenmarks aufgenommen. Vier Wochen nach der Applikation lag die Erythrozyten-Eisenutilisation zwischen 68 und 97%.

**Elimination**

Der Eisen-Saccharose-Komplex hat ein gewichtsgemittelttes Molekulargewicht (Mw) von ca. 43 kDa, was ausreichend hoch ist, um eine renale Elimination zu verhindern. Die renale Eisenelimination in den ersten 4 Stunden nach Injektion einer Venofer-Dosis von 100 mg Eisen entsprach weniger als 5% der Dosis. Nach 24 Stunden war die totale Eisenserumkonzentration wieder auf die Ausgangswerte vor der Applikation zurückgegangen. Die renale Elimination der Saccharose betrug ca. 75% der verabreichten Dosis.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

Es ist bisher nicht bekannt, welchen Einfluss Störungen der Nieren- und Leberfunktion auf die pharmakologischen Eigenschaften des Eisen(III)-hydroxid Saccharose Komplexes haben (Hinweis: s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

**Präklinische Daten**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die limitierten präklinischen Daten keine unmittelbaren Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien zur embryo-fötalen Toxizität, in welchen die Tiere Eisen-übersättigt wurden, war Eisensaccharose in Dosen, die zur Toxizität mütterlicherseits führten, assoziiert mit geringen Skelettanomalien in Rattenföten.

Präklinische Daten weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf das gestillte Kind hin. Bei laktierenden Ratten, welche mit <sup>59</sup>Fe-markierter Eisensaccharose behandelt wurden, wurden eine geringe Ausscheidung von Eisen in die Milch und ein geringer Übergang von Eisen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass nicht metabolisierte Eisensaccharose in die Muttermilch übergeht.

**Sonstige Hinweise***Inkompatibilitäten*

Venofer darf nur mit steriler 0,9% m/V Kochsalzlösung unter aseptischen Bedingungen gemischt werden. Bei Mischung mit anderen Lösungen oder Arzneimitteln könnte es zu Ausfällungen und/oder Interaktionen kommen. Es ist nichts über die Kompatibilität mit Behältnissen bekannt, die nicht aus Glas, Polyethylen oder PVC bestehen.

*Beeinflussung diagnostischer Methoden*

Keine bekannt.

*Haltbarkeit*

Die Ampullen oder Durchstechflaschen sind nach Anbruch sofort zu verwenden. Die mit steriler 0,9% m/V Kochsalzlösung hergestellten verdünnten Lösungen sollen aus mikrobiologischen Gründen sobald als möglich verabreicht werden. Sie dürfen nicht über 25 °C gelagert werden und müssen innerhalb von 12 Stunden verabreicht werden.

Venofer darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

*Besondere Lagerungshinweise*

Vorgeschriebene Lagerbedingungen: Nicht über 25 °C, vor Licht geschützt. Die Venofer Lösung darf nicht gefrieren oder grosser Hitze ausgesetzt werden. Ausser Reichweite von Kindern lagern.

*Hinweise für die Handhabung*

Die Ampullen oder Durchstechflaschen sind vor Gebrauch einer Sichtprüfung auf Sedimente und Beschädigungen zu unterziehen. Nur Behältnisse mit einer homogenen und sedimentfreien Lösung dürfen verwendet werden.

**Zulassungsnummer**

15398 (Swissmedic).

**Packungen**

5 Ampullen (5 ml) à 100 mg Eisen (B)

5 Durchstechflaschen (5 ml) à 100 mg Eisen (B)

**ZulassungsinhaberIn**

Vifor (International) Inc., St. Gallen.

**Stand der Information**

Juli 2021