

Viyana®**Zusammensetzung***Wirkstoffe*

Eisen als Eisencarboxymaltose.

Hilfsstoffe

Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke ad solutionem.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Lösung für i.v. Verabreichung.

1 ml Lösung enthält Eisencarboxymaltose entsprechend 50 mg Eisen.

Eine Stechampulle zu 2 ml enthält Eisencarboxymaltose entsprechend 100 mg Eisen.

Eine Stechampulle zu 10 ml enthält Eisencarboxymaltose entsprechend 500 mg Eisen.

Eine Stechampulle zu 20 ml enthält Eisencarboxymaltose entsprechend 1000 mg Eisen.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Eisenmangel bei erwachsenen Patienten, bei welchen eine orale Eisentherapie ungenügend wirksam, unwirksam oder nicht durchführbar ist, wie bei Unverträglichkeit oraler Eisenpräparate, bei entzündlichen Magen-Darmerkrankungen z. B. Colitis ulcerosa, die sich durch eine orale Eisentherapie verschlimmern können, oder wie bei therapierefraktären Eisenmangelzuständen mit Verdacht auf unzuverlässige Einnahme oraler Eisenpräparate. Viyana soll nur verabreicht werden, wenn der Eisenmangel diagnostisch gesichert und durch geeignete Laboranalysen (z.B. Ferritin-Plasmaspiegel, Transferrinsättigung (TSAT), Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, MCV und MCH) bestätigt ist.

Dosierung/Anwendung

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

Viyana 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 Viyana-Gabe hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Erwachsene**Dosierung*

Die Dosierung von Viyana wird in mehreren Schritten bestimmt: [1] Bestimmung des individuellen Eisenbedarfs, [2] Berechnung und Verabreichung der Eisendosis/-dosen und [3] Kontrollen nach Wiederauffüllung der Eisenspeicher.

Schritt 1: Ermittlung des Eisenbedarfs

Der individuelle Eisenbedarf zur Wiederauffüllung der Eisenspeicher mithilfe von Viyana kann anhand des Körpergewichts und Hämoglobin (Hb)-Spiegels des Patienten ermittelt werden.

Die Bestimmung des Eisenbedarfs sollte über die Ganzoni-Formel (Tabelle 1) oder das vereinfachte Dosierungsschema (Tabelle 2) ermittelt werden.

Bei Patienten, die eine individuell angepasste Dosis benötigen, wie Patienten mit Anorexia nervosa, Kachexie, Übergewicht oder Schwangeren wird die Verwendung der Ganzoni-Formel empfohlen.

Der Eisenmangel muss wie unter Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten angegeben durch Laboruntersuchungen bestätigt sein.

Tabelle 1: Bestimmung des Eisenbedarfs basierend auf der Ganzoni-Formel

Körper-gewicht (kg)	Hb (g/dl)			
	6	7.5	9	10.5
ml Viyana (mg Eisen)				
30	18 ml (900 mg)	16 ml (800 mg)	14 ml (700 mg)	12 ml (600 mg)
35	24 ml (1200 mg)	22 ml (1100 mg)	20 ml (1000 mg)	16 ml (800 mg)
40	26 ml (1300 mg)	24 ml (1200 mg)	20 ml (1000 mg)	18 ml (900 mg)
45	28 ml (1400 mg)	26 ml (1300 mg)	22 ml (1100 mg)	18 ml (900 mg)
50	30 ml (1500 mg)	28 ml (1400 mg)	24 ml (1200 mg)	20 ml (1000 mg)
55	32 ml (1600 mg)	28 ml (1400 mg)	24 ml (1200 mg)	20 ml (1000 mg)
60	34 ml (1700 mg)	30 ml (1500 mg)	26 ml (1300 mg)	22 ml (1100 mg)
65	38 ml (1900 mg)	32 ml (1600 mg)	28 ml (1400 mg)	24 ml (1200 mg)
70	42 ml (2100 mg)	36 ml (1800 mg)	32 ml (1600 mg)	26 ml (1300 mg)
75	44 ml (2200 mg)	38 ml (1900 mg)	32 ml (1600 mg)	28 ml (1400 mg)
80	46 ml (2300 mg)	40 ml (2000 mg)	34 ml (1700 mg)	28 ml (1400 mg)
85	48 ml (2400 mg)	42 ml (2100 mg)	36 ml (1800 mg)	30 ml (1500 mg)
90	50 ml (2500 mg)	44 ml (2200 mg)	36 ml (1800 mg)	30 ml (1500 mg)

Hb = Hämoglobin.

Bei Körpergewicht ≤ 66 kg soll die berechnete kumulative Gesamtdosis auf die nächsten 100 mg Eisen abgerundet werden.
Bei Körpergewicht > 66 kg soll die berechnete kumulative Gesamtdosis auf die nächsten 100 mg Eisen aufgerundet werden.

Ganzoni-Formel:

Gesamteisendefizit [mg] = kumulative Gesamtdosis [mg] = Körpergewicht ^(A) [kg] x (Ziel Hb ^(B) - Ist Hb ^(C)) [g/dl] x 2.4 ^(D) + Reserveeisen ^(E) [mg]

- (A) Es wird empfohlen, bei übergewichtigen Patienten das Idealgewicht bzw. bei Schwangeren das Gewicht vor der Schwangerschaft einzusetzen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten das Idealgewicht zu bestimmen, z.B. indem das Körpergewicht berechnet wird, das einem BMI von 25 entspricht:
 Idealgewicht = $25 * (\text{Körpergrösse in Meter})^2$.
- (B) Der Standard Ziel-Hb in der Ganzoni-Formel beträgt 15 g/dl. In besonderen Fällen, wie bei Schwangeren, kann ein niedrigerer Zielwert des Hämoglobins erwogen werden.
 Der Behandlungserfolg sollte anhand von Bluttests überwacht werden. Um den Hb-Zielwert zu erreichen, muss die kumulative Eisendosis unter Umständen angepasst werden.
- (C) Zur Umrechnung von Hb [mM] in Hb [g/dl] den Hb-Wert [mM] mit dem Faktor 1.61145 multiplizieren.
- (D) Faktor 2.4 = $0.0034 * 0.07 * 10^000$.
 0.0034: Der Eisengehalt des Hämoglobins beträgt 0.34%.
 0.07: Blutvolumen 70 ml/kg Körpergewicht $\approx 7\%$ des Körpergewichtes.
 10^000 = Der Umrechnungsfaktor 1 g/dl = 10^000 mg/l.
- (E) Bei Personen mit einem Körpergewicht von mehr als 35 kg beträgt die Menge an Speichereisen 500 mg oder mehr. Eisenspeicherwerte von 500 mg entsprechen dem unteren Normbereich für kleine Frauen. Zur Berechnung des Speichereisens empfehlen einige Leitlinien 10 bis 15 mg Eisen pro kg Körpergewicht zu verwenden.

Tabelle 2: Bestimmung des Eisenbedarfs basierend auf dem vereinfachten Dosierungsschema

Hb		Körpergewicht des Patienten		
g/dl	mmol/l	unter 35 kg	35 kg bis < 70 kg	70 kg und mehr
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 – < 14	6.2 – < 8.7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥ 14	≥ 8.7	500 mg	500 mg	500 mg

Hb = Hämoglobin.

Schritt 2: Berechnung und Verabreichung der maximalen Eisendosis/-dosen

Auf Basis des ermittelten Eisenbedarfs sollte Viyana in geeigneten Dosen verabreicht werden. Dabei gilt:

Eine Einzeldosis von Viyana sollte folgende Werte nicht überschreiten:

- 15 mg Eisen/kg Körpergewicht (Verabreichung als intravenöse Injektion) oder
- 20 mg Eisen/kg Körpergewicht (Verabreichung als intravenöse Infusion)
- 1.000 mg Eisen (20 ml Viyana)

Die maximal empfohlene kumulative Dosis von Viyana beträgt 1000 mg Eisen (20 ml Viyana) pro Woche. Wenn die kumulative Eisendosis 20 mg Eisen/kg Körpergewicht oder 1000 mg Eisen als Viyana übersteigt, muss die Dosis auf zwei Verabreichungen aufgeteilt werden, zwischen denen ein Abstand von mindestens einer Woche liegen muss.

Schritt 3: Kontrollen nach Wiederauffüllung der Eisenspeicher

Je nach Verfassung des jeweiligen Patienten sollte der Mediziner eine erneute Kontrolle (einschliesslich Bluttests) durchführen. Der Hb-Spiegel sollte frühestens vier Wochen nach der letzten Verabreichung von Viyana erneut kontrolliert werden, um ausreichend Zeit für Erythropoese und Eisenverwertung einzuräumen. Falls für den Patienten eine weitere Auffüllung der Eisenspeicher erforderlich ist, sollte der Eisenbedarf gemäß der Ganzoni-Formel oder des vereinfachten Dosierungsschemas neu berechnet werden (siehe Abschnitt „Eigenschaften/Wirkungen“).

Art der Anwendung

Viyana darf nur intravenös verabreicht werden:

- als Injektion oder
- als Infusion oder
- während der Hämodialyse unverdünnt direkt in die venöse Leitung des Dialysegerätes gespritzt.

Viyana darf nicht subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

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

Intravenöse Injektion

Viyana kann als intravenöse Injektion unter Verwendung der unverdünnten Lösung verabreicht werden. Die maximal zulässige Einzeldosis liegt bei 15 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 1.000 mg Eisen nicht überschreiten. Die Verabreichungsraten entnehmen Sie der Tabelle 3:

Tabelle 3: Verabreichungsraten für die intravenöse Injektion von Viyana

Erforderliches Viyana-Volumen	Entspricht einer Eisendosis von	Verabreichungsrate/Minimale Verabreichungsdauer
2 bis 4 ml	100 bis 200 mg	Keine Mindestdauer vorgeschrieben
>4 bis 10 ml	>200 bis 500 mg	100 mg Eisen/min
>10 bis 20 ml	>500 bis 1000 mg	15 Minuten

Intravenöse Infusion

Viyana kann als intravenöse Infusion verabreicht werden und muss in diesem Fall verdünnt werden. Die maximal zulässige Einzeldosis liegt bei 20 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 1.000 mg Eisen nicht überschreiten. Bei einer Infusion darf Viyana nur mit steriler 0,9%iger (m/V) Kochsalzlösung verdünnt werden, wie in Tabelle 4 gezeigt. Hinweis: Aus Stabilitätsgründen darf Viyana nicht auf Konzentrationen unter 2 mg Eisen/ml verdünnt werden (ohne Berücksichtigung des Lösungsvolumens von Eisencarboxymaltose). Weitere Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie im Abschnitt „Hinweise für die Handhabung“.

Tabelle 4: Verdünnungsschema für Viyana bei intravenöser Infusion

Erforderliches Viyana-Volumen	Entspricht einer Eisendosis von	Höchstmenge steriler 0,9%iger (m/V) Kochsalzlösung	Minimale Verabreichungsdauer
2 bis 4 ml	100 bis 200 mg	50 ml	Keine Mindestdauer vorgeschrieben
>4 bis 10 ml	>200 bis 500 mg	100 ml	6 Minuten
>10 bis 20 ml	>500 bis 1000 mg	250 ml	15 Minuten

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kinder < 1 Jahr

Wirksamkeit und Sicherheit von Viyana wurden bei Kindern < 1 Jahr alt nicht untersucht. Daher wird Viyana zur Anwendung bei Kindern in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Kinder ≥1 Jahr und Jugendliche

Viyana ist aufgrund limitierter Daten nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥1 bis zu 18 Jahren zugelassen. Es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Die zurzeit vorliegenden Daten in der pädiatrischen Population sind in der Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen», «Unerwünschte Wirkungen» und «Pharmakokinetik» beschrieben.

Patienten mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenkrankheit

Bei Patienten mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenkrankheit darf eine einmal täglich injizierte Höchstdosis von 200 mg Eisen nicht überschritten werden.

Wirksamkeit und Sicherheit von Viyana bei Kindern und Jugendlichen mit hämodialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht. Daher wird Viyana zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit hämodialysepflichtiger chronischer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz liegen keine Erfahrungen mit Viyana vor.

Kontraindikationen

Die Anwendung von Viyana ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung;
- Anämie ohne gesicherten Eisenmangel;
- Nachgewiesene Eisenüberladung;
- Erstes Schwangerschaftstrimester.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Solche Reaktionen wurden auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Verabreichungen 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. Die Behandlung mit Viyana sollte nur nach sorgfältiger Indikationsstellung durch die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt verordnet werden.

Viyana 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 Verabreichung von Viyana nach früheren unerwünschten Wirkungen intravenöser Eisenpräparate befragt werden.

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

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

Zur medikamentösen Notfallbehandlung akuter anaphylaktischer Reaktionen wird als erstes Adrenalin entsprechend den aktuellen Notfallleitlinien und Herstellerinformationen empfohlen. Antihistaminika und/oder Kortikosteroide (späterer Wirkungseintritt) erst danach.

In seltenen Fällen sind Fieber oder allergische Spätreaktionen (Verzögerung von mehreren Stunden bis Tagen) beobachtet worden.

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

Hypophosphatämie/hypophosphatämische Osteomalazie

Parenterales Eisen kann zu Hypophosphatämie führen, die in den meisten Fällen vorübergehend und ohne klinische Symptome ist. In Einzelfällen wurde bei Patienten, hauptsächlich mit bekannten Risikofaktoren und nach dauerhaft höherer Dosierung, über behandlungsbedürftige Hypophosphatämie berichtet.

Nach Markteinführung wurden Fälle von symptomatischer Hypophosphatämie berichtet, welche zu hypophosphatämischer Osteomalazie und Frakturen führte und welche eine klinische Intervention, einschliesslich einer Operation, erforderlich machte. Bei Arthralgie oder Knochenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen.

Patienten, die mehrfach höhere Dosen im Rahmen einer Langzeitbehandlung erhalten und zugrundeliegende Risikofaktoren aufweisen (z. B. Vitamin-D-Mangel, Kalzium- und Phosphat-Malabsorption, sekundärer Hyperparathyreoidismus, hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie, entzündliche Darmerkrankung und Osteoporose) sollten auf eine hypophosphatämische Osteomalazie hin überwacht werden einschliesslich einer Kontrolle des Serumphosphats. Bei einer persistierenden Hypophosphatämie sollte die Behandlung mit Viyana neu bewertet werden.

Leber- oder Niereninsuffizienz

Patienten mit Leberfunktionsstörungen darf parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung infolge Eisenüberladung, insbesondere bei Porphyria cutanea tarda, sowie bei jeder akuten Lebererkrankung sollte eine parenterale Eisengabe vermieden werden.

Zur Vermeidung einer Eisenüberladung wird eine sorgfältige Überwachung des Eisenstatus empfohlen.

Infektionen

Bei akuten oder chronischen Infektionen, Asthma, Ekzemen oder atopischen Allergien sollte parenterales Eisen mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Patienten mit Bakteriämie wird empfohlen, die Verabreichung von Viyana abubrechen.

Extravasation

Eine paravenöse Verabreichung ist zu vermeiden. Sie kann eine Reizung der Haut und potentiell lang anhaltende braune Verfärbung an der Injektions-/Infusionsstelle verursachen. Falls dies eintritt, muss die Verabreichung von Viyana unverzüglich unterbrochen werden.

Sonstige Inhaltsstoffe

Ein ml Viyana kann bis zu 5.5 mg (0.24 mmol) Natrium enthalten. Dies ist bei Personen unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

Interaktionen

Viyana sollte nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten verabreicht werden, da die Resorption von oral verabreichtem Eisen vermindert sein kann (siehe auch „Indikationen / Anwendungsmöglichkeiten“).

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische Daten aus kontrollierten Studien zur Anwendung von Viyana bei Schwangeren vor (siehe „Klinische Wirksamkeit“). Tierexperimentelle Studien ergaben Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinische Daten»). 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»).

Viyana ist im ersten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen») und im 2. und 3. Trimester nur bei zwingender Indikation anzuwenden, wobei für die Berechnung der benötigten Eisenmenge das Körpergewicht vor dem Beginn der Schwangerschaft herangezogen werden

sollte, um eine mögliche Überdosierung zu vermeiden. Bei Verabreichung während der Schwangerschaft sollte besonders auf Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen geachtet werden.

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.

Stillzeit

Es liegt wenig klinische Erfahrung für die Anwendung während der Stillzeit vor. Eine klinische Studie hat gezeigt, dass der Übertritt von Eisen aus Viyana in die Muttermilch vernachlässigbar ist ($\leq 1\%$). Es ist daher unwahrscheinlich, dass Viyana ein Risiko für das zu stillende Kind darstellt.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Auswirkung von Viyana auf die Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien zeigte die Behandlung mit Viyana keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Viyana eine Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen hat.

Unerwünschte Wirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind im Rahmen von klinischen Studien, in denen 9456 erwachsene Patienten sowie 82 Kinder ≥ 1 Jahr alt und Jugendliche Viyana erhielten, und im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung aufgetreten.

Häufigkeiten der Nebenwirkungen:

Häufig: $<1/10$, $\geq 1/100$

Gelegentlich: $<1/100$, $\geq 1/1000$

Selten: $<1/1000$, $\geq 1/10'000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Übelkeit, Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle, Hypophosphatämie, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Schwindel und Hypertonie.

Zu den Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle gehören verschiedene UAW, die jeweils gelegentlich oder selten auftreten.

Die wichtigsten schwerwiegenden UAW im Zusammenhang mit Viyana sind gelegentliche Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe „Erkrankungen des Immunsystems“).

Die schwerwiegendsten UAW waren anaphylaktische Reaktionen (selten); es wurden Todesfälle berichtet.

Bei Probanden, die im Rahmen von klinischen Studien eine Abnahme des Serumphosphats zeigten, wurden die niedrigsten Werte nach etwa 2 Wochen gemessen, und in den meisten Fällen kehrten die Werte 12 Wochen nach der Behandlung mit Viyana zu den Baselinewerten zurück.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren wurde in folgenden Studien untersucht:

In einer prospektiven pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Phase 2 Studie (1VIT13036) wurden 35 Kinder in konsekutiven Dosiskohorten mit IV-Einzeldosen von Viyana 7.5 mg Eisen/kg (n=16) und Viyana 15 mg Eisen/kg (n=19) behandelt (Maximaldosis 750 mg Eisen). Es traten keine unerwarteten UAW im Vergleich zu Erwachsenen auf. Die häufigsten UAW waren je 2 Fälle von Pyrexie und Hautausschlag unter Viyana 7.5 mg Eisen/kg und je 3 Fälle von Rhinorrhoe und Urtikaria sowie je 2 Fälle von Hyperthermie und von oberer Atemwegsinfektion unter Viyana 15 mg Eisen/kg.

In einer prospektiven, offenen, Parallelgruppen Phase 3 Studie (1VIT17044) wurden 40 Kinder mit 2 Dosen Viyana zu je 15 mg Eisen/kg im Abstand von 7 Tagen (maximale Einzeldosis 750 mg) behandelt. Es traten keine unerwarteten UAW im Vergleich zu Erwachsenen auf. Die häufigsten UAW nach i.v. Therapie mit Viyana waren Hypophosphatämie / erniedrigtes Serumphosphat (n=5), Erbrechen (n=2), Kopfschmerzen (n=2) und Urtikaria (n=2). Laborchemisch fand sich bei 8 mit Viyana behandelten Patienten eine potenziell klinisch relevante Hypophosphatämie (einschliesslich 4 der berichteten UAW). Die tiefsten Phosphatwerte wurden in der Regel 2 Wochen nach Therapiebeginn gemessen, und normalisierten sich weitgehend bis zum Tag 35 nach Behandlungsbeginn. Alle Fälle von Hypophosphatämie waren asymptomatisch.

Weitere Informationen, siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktische Reaktionen), die möglicherweise letal sein können (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“). Symptome anaphylaktischer Reaktionen sind unter anderem Kreislaufkollaps, Blutdruckabfall, Tachykardie, respiratorische Symptome (Bronchoobstruktion, Ödeme von Larynx und Pharynx, u.a.), abdominale Symptome (Bauchkrämpfe, Erbrechen, u.a.) oder Hautsymptome (Urtikaria, Erythem, Pruritus, u.a.).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypophosphatämie (basierend auf Laborbefunden).

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Angst.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.

Gelegentlich: Störung des Geschmackempfindens (Dysgeusie), Parästhesien.

Nicht bekannt: Verlust des Bewusstseins.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie.

Gefässerkrankungen

Häufig: Hypertonie, Gesichtsrötung (Flush).

Gelegentlich: Hypotonie.

Selten: Präsynkope, Synkope, Phlebitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe.

Selten: Bronchospasmen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit.

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Erbrechen, Konstipation, Diarrhoe, Dyspepsie.

Selten: Flatulenz.

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT), Anstieg der Aspartataminotransferase (AST), Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT), Anstieg der alkalischen Phosphatase (AP), Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH).

Erkrankungen der Haut- und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag (Rash; beinhaltet die folgenden Symptome: Ausschlag erythematös, generalisiert, makulös, makulo-papulös und juckend), Pruritus, Urtikaria, Hautrötung (Erythem).

Selten: Angioödem, Verfärbung entfernter Hautstellen, Blässe.

Nicht bekannt: Dermatitis, Gesichtsoedem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe.

Nicht bekannt: Hypophosphatämische Osteomalazie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle (beinhaltet die folgenden Symptome: Schmerzen, Hämatome, Verfärbungen (potentiell lang anhaltend), Extravasat, Reizung, Reaktion, Phlebitis an der Injektions-/Infusionsstelle und Parästhesie an der Injektions-/Infusionsstelle).

Gelegentlich: Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem, Schmerz, Unwohlsein.

Selten: Grippeähnliche Symptome (die innerhalb weniger Stunden oder mehrerer Tage einsetzen können).

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.

Überdosierung

Die versehentliche Überschreitung der kumulativen Gesamtdosis, welche zur Korrektur eines Eisenmangels notwendig ist, kann bei diesen Patienten zu einer Eisenkumulation in den Eisenspeichern und letztlich zu einer Hämosiderose führen. Dies kann durch die vorbeugende Kontrolle der Eisen-Parameter Serumferritin und Transferrinsättigung verhindert werden. Eine unerwünschte Eisenkumulation ist gemäss medizinischer Standardpraxis zu behandeln.

Eigenschaften/Wirkungen

In Viyana liegt Eisen in dreiwertiger Form als makromolekularer Komplex mit Carboxymaltose vor (pH 5-7).

ATC-Code

B03AC

Wirkungsmechanismus

Nach intravenöser Verabreichung wird der Eisencarboxymaltose-Komplex vorwiegend vom retikuloendothelialen System der Leber, des Knochenmarkes und der Milz aufgenommen. Das Eisen wird überwiegend zum Aufbau von Hämoglobin, aber auch von Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen verwendet und auch als Depoteisen in der Leber gespeichert.

Pharmakodynamik

In der Viyana Lösung liegt Eisen als stabiles dreiwertiges Eisen in Form eines Komplexes aus polynuklearem Eisen(III)-hydroxid mit einem Kohlehydratpolymer vor, welcher verwertbares Eisen für die Eisen-transport- und Speicherproteine im Körper (Transferrin und Ferritin) zur Verfügung stellt.

In einer Studie mit ^{59}Fe und ^{52}Fe markiertem Viyana konnte bei sechs Patienten mit Eisenmangelanämie oder renaler Anämie in den roten Blutzellen nach 24 Tagen eine Utilisation von 61 bis 99% nachgewiesen werden. Bei den Patienten mit Eisenmangelanämie war die Utilisation 91% bis 99%, bei den Patienten mit renaler Anämie 61% bis 84%.

Klinische Wirksamkeit**Nephrologie*****Nicht dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz***

Bei 250 Patienten wurde eine Vergleichsstudie Viyana versus oral verabreichtem Eisensulfat bei nicht dialysepflichtigem chronischem Nierenversagen durchgeführt.

Der Primärendpunkt für die Wirksamkeit (Hb-Anstieg von ≥ 1 g/dl) wurde von 60.4% (87/144) mit Viyana gegenüber 34.7% (35/101) mit oralem Eisen behandelten Patienten erreicht.

Ein signifikantes Ergebnis wurde nur bei weiblichen Patientinnen mit einem Ferritin Ausgangswert von < 100 ng/ml gezeigt.

Dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz

In einer vergleichenden Studie (n=237) bei dialysepflichtigen Patienten wurde Venofer® oder Viyana (entsprechend 200 mg Eisen) jeweils während der Dialyse (2-3x/Woche) in den venösen Arm des Dialysegerätes bis zum Erreichen der nach der Ganzoni-Formel errechneten kumulativen Gesamtdosis verabreicht (maximal 4 Wochen). Primärendpunkt war Ansprechen mit einem Anstieg des Hämoglobins um 1 g/dl. Über 60% der Patienten waren unter Behandlung mit EPO (gleichmässig verteilt über beide Gruppen). Das Ansprechen unter Behandlung mit Viyana lag bei 46.4% vs. 37.2% mit Venofer.

Frauengesundheit

Postpartal

Bei postpartaler/postoperativer Anämie wurden drei gegen orale Eisengabe vergleichende Studien durchgeführt, eine in Europa (n = 286, 2:1 randomisiert), zwei in den USA (n = 337, 1:1 randomisiert und n = 289, 1:1 randomisiert).

In einer US Studie erreichten bei Viyana 88.8% der Patientinnen einen Hb-Wert von > 12 g/dl und bei oraler Eisengabe 66.2% innerhalb eines Zeitraumes von 42 Tagen. In den beiden anderen Studien war die Behandlung mit Viyana im Vergleich zur oralen Eisenverabreichung nicht unterlegen. Allerdings war sowohl ein Hb-Anstieg um 3 g/dl bei Viyana wie auch eine Normalisierung des Hb mit gleichzeitigem Anstieg des Speichereisens (Ferritin) bei Viyana signifikant häufiger.

Schwere uterine Blutung

Bei Patientinnen mit Eisenmangelanämie infolge schwerer uteriner Blutungen wurde Viyana im Vergleich zur oralen Verabreichung von Eisensulfat untersucht.

Primärer Endpunkt war Hb-Anstieg > 2.0 g/dl. Bei Viyana wurde dies bei 82%, bei oralem Eisen bei 61.8% erreicht.

Schwangerschaft

In einer randomisierten, zweiarmigen offenen Studie in schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimester mit Eisenmangelanämie wurden Viyana (n = 121) in 1-3 Verabreichungen bis Woche 3 (mittlere kumulative Dosis 1,029 mg) und orales Eisensulfat (n = 115) (100 mg zweimal täglich mit einer medianen Behandlungsdauer von 65 Tagen) verglichen. Die Differenz im Anstieg des mittleren Hb-Wertes von Baseline bis Woche 3 (Primärendpunkt) betrug 0,27 g/dl zugunsten von Viyana (p=0,274); bis Woche 6 betrug diese Differenz 0,43 g/dl (p=0,032). Die Apgar-Scores und Eisenparameter der Neugeborenen in den Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Gastroenterologie

Entzündliche Darmerkrankung

Bei Eisenmangelanämie im Rahmen von chronischen Darmerkrankungen (M.Crohn, Colitis ulcerosa) wurde Viyana als Infusion 1x/Woche (bis zur kumulativen Gesamtdosis) verglichen mit oraler Eisensubstitution verabreicht. Primärendpunkt war die Änderung des Hb-Wertes in Woche 12 im Vergleich zur Baseline. Viyana war bezüglich des Primärendpunktes gegenüber der Therapie mit Eisensulfat nicht unterlegen.

Im Vergleich zu Eisensulfat konnte mit Viyana ein schnellerer Therapieerfolg erzielt werden: in Woche 4 erreichten 34.2% Patienten in der Viyana-Gruppe vs. 18.2% in der oralen Eisensulfat-Gruppe einen Hb-Anstieg von >2 g/dl, mit einem statistisch signifikanten Unterschied. In den Retikulozytenzahlen fand sich ein Peak bei Woche 2 in beiden Behandlungsgruppen. Bei Viyana wurden ab Woche 2 statistisch signifikant höhere Ferritinspiegel erreicht als in der Eisensulfat-Gruppe.

Überwachung des Ferritinspiegels nach Ersatztherapie

Aus der Studie VIT-IV-CL-008 liegen eingeschränkte Daten vor, die nachweisen, dass der Ferritinspiegel stark zwischen 2–4 Wochen nach der Ersatztherapie absinkt; danach verlangsamt sich dessen Abnahme. Der mittlere Ferritinspiegel sank nicht auf ein Niveau ab, das eventuell Anlass für die Erwägung einer neuerlichen Therapie während der 12-wöchigen Nachbeobachtung gegeben hätte. Die verfügbaren Daten weisen daher nicht deutlich auf einen optimalen Zeitpunkt für eine neuerliche Prüfung des Ferritinspiegels hin. Allerdings erscheint eine Kontrolle des Ferritinspiegels vor Ablauf der 4 Wochen nach der Ersatztherapie als verfrüht. Es wird daher empfohlen, dass der Mediziner je nach Verfassung der jeweiligen Patientin eine erneute Kontrolle des Ferritinspiegels durchführt.

Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren

In einer prospektiven pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Phase 2 Studie (1VIT13036) wurden 35 Kinder in konsekutiven Dosiskohorten mit IV-Einzeldosen von Viyana 7.5 mg Eisen/kg (n=16) und Viyana 15 mg Eisen/kg (n=19) behandelt (Maximaldosis 750 mg Eisen). Am Tag 35 nach Injektion betrug der mittlere Anstieg (SD) des Hämoglobins 1.9 (1.38) g/dl unter 7.5 mg Eisen/kg bzw. 2.8 (1.15) g/dl unter 15 mg Eisen/kg. Ferritin und Transferrin-Sättigung stiegen ebenfalls dosisabhängig an.

Wirksamkeit und Sicherheit von IV Viyana wurden in einer prospektiven, offenen, Parallelgruppen Phase 3 Studie (1VIT17044) mit einer oralen Eisentherapie verglichen. 40 Kinder mit Eisenmangelanämie unterschiedlicher Ätiologie erhielten 2 Dosen Viyana zu je 15 mg Eisen/kg im Abstand von 7 Tagen (maximale Einzeldosis 750 mg) und 39 Kinder orales Eisensulfat während 28 Tagen. 7 Kinder, welche auf die orale Eisentherapie ungenügend ansprachen, wurden in einer einarmigen Extensionsstudie (1VIT18045) ebenfalls mit 2 Dosen Viyana behandelt.

In der Hauptstudie kam es in beiden Behandlungsarmen zu einem klinisch relevanten Anstieg des Hämoglobins. Der mittlere Anstieg des Hämoglobins (LS Mean), betrug 2.22 g/dl (95% CI 1.69, 2.75) nach Viyana und 1.92 g/dl (95% CI 1.43, 2.41) nach oraler Eisentherapie ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit wurde der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht. Der Anstieg der Sekundärendpunkte Ferritin und Transferrinsättigung war unter Viyana höher als nach oraler Eisentherapie. In der Extensionsstudie betrug der mittlere Anstieg (SD) des Hämoglobins ab Ende der Hauptstudie 0.7 (1.19) g/dl.

Pharmakokinetik

Absorption

Nicht zutreffend.

Distribution

Nach einer Einzeldosis Viyana von 100 bis 1000 mg Eisen bei Patienten mit Eisenmangel wurden maximale totale Serum-Eisenwerte von 37 µg/ml bis 333 µg/ml nach 15 Minuten beziehungsweise 1.21 Stunden gemessen. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments entspricht dem Plasmavolumen (ca. 3 Liter).

Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde gezeigt, dass Eisen aus radioaktiv markiertem Viyana aus dem Blut eliminiert, in das Knochenmark und in das retikuloendotheliale System der Leber und Milz transportiert wurde.

Metabolismus

Eisencarboxymaltose wird hauptsächlich im retikuloendothelialen System der Leber, des Knochenmarks und in geringem Masse auch in der Milz aufgenommen und zu den Komponenten Eisenhydroxid und Kohlenhydrate aufgespalten, wobei das Eisen als Ferritin gebunden wird. Entsprechend dem Bedarf wird das Eisen via Transferrin der Erythropoese zur Verfügung gestellt. Die Kohlenhydrat-Abbauprodukte sind Maltotetraose, Maltotriose, Maltose und Glucose.

Elimination

Die Plasma-Clearance des verabreichten Eisens erfolgte rasch bei einer terminalen Halbwertszeit von 7 bis 12 Stunden und einer mittleren Verweildauer (MVD) von 11 bis 18 Stunden. Die renale Elimination des Eisens war vernachlässigbar.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren

Die Pharmakokinetik von i.v. Eisencarboxymaltose wurde bei pädiatrischen Patienten ≥ 1 Jahr mit Eisenmangelanämie in der Phase-2 pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Studie 1VIT13036 an Einzeldosen untersucht und durch populations-pharmakokinetische Analysen unter Einschluss von zusätzlichen spärlichen pharmakokinetischen Stichproben aus der klinischen Phase 3 Studie 1VIT17044 ergänzt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften unter der Dosierung von 15 mg Eisen/kg (maximale Einzeldosis 750 mg) waren ähnlich denjenigen für erwachsene Patienten mit Eisenmangel, welche mit der empfohlenen Erwachsenenendosierung behandelt wurden. Das Serumeisen stieg bei Einzeldosen von 7.5 mg Eisen/kg und 15 mg Eisen/kg dosisproportional an. Nach einer Einzeldosis Viyana von 15 mg Eisen/ kg Körpergewicht (maximal 750 mg) wurden mittlere maximale totale Serum-Eisenwerte von 310 µg/ml nach 1.12 Stunden gemessen. Die terminale Halbwertszeit betrug 9.8 Stunden, und das anhand der populations-pharmakokinetischen Analyse geschätzte Verteilungsvolumen 0.42 bis 3.14 l.

Leberinsuffizienz

Es sind keine Studien bei Leberinsuffizienz durchgeführt worden.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxizität

Die höchste nicht letale intravenös verabreichte Einzeldosis bei Nagern war 1000 mg Eisen/kg Körpergewicht.

Karzinogenität

Zur Beurteilung des karzinogenen Potenzials von Viyana wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

In einer Fertilitätsstudie bei Ratten wurden keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit männlicher oder weiblicher Tiere festgestellt.

In Studien zur Fortpflanzungstoxizität an Kaninchen (ohne Eisenmangel) war Viyana bei maternal toxischen Dosierungen mit geringfügigen Skelettanomalien beim Feten assoziiert. Diese Effekte werden als vorübergehend angesehen, da in der prä-/postnatalen Entwicklung keine Befunde verzeichnet wurden.

Präklinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass das aus Viyana freigesetzte Eisen die Plazentaschranke überschreitet und in begrenzten, kontrollierten Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Weitere Daten

Es gibt keine Anhaltspunkte für ein allergenes oder immunotoxisches Potenzial. Ein kontrollierter *in-vivo* Test zeigte keine Kreuzreaktivität von Viyana mit Anti-Dextran-Antikörpern. Nach intravenöser Verabreichung wurden keine lokalen Reizerscheinungen oder Unverträglichkeiten beobachtet.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Viyana darf nur mit steriler 0.9% m/V Kochsalzlösung gemischt werden. Es liegen keine Kompatibilitätsstudien mit Behältern aus anderen Materialien als Polyethylen oder Glas vor.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Keine bekannt.

Haltbarkeit

Haltbarkeit nach dem Öffnen der Stechampulle:

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus ist das Präparat sofort zu verwenden.

Haltbarkeit nach der Verdünnung mit steriler 0.9% Kochsalzlösung:

Die Infusionslösung soll aus mikrobiologischen Gründen nach der Zubereitung (nach der Verdünnung) sobald als möglich verabreicht werden. Es wurde gezeigt, dass die verdünnte Viyana-Lösung während 12 Stunden bei Raumtemperatur chemisch stabil ist.

Viyana darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Vorgeschriebene Lagerbedingungen: In der Originalpackung nicht über 30°C aufbewahren. Nicht einfrieren.

Hinweise für die Handhabung

Die Stechampullen sind vor Gebrauch auf sichtbare Partikel und Beschädigungen zu prüfen. Es dürfen nur Lösungen verabreicht werden, welche homogen und frei von sichtbaren Partikeln sind.

Die Stechampullen sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Viyana darf nur mit steriler 0,9 %iger (m/V) Natriumchloridlösung gemischt werden. Andere intravenöse Verdünnungslösungen und Arzneimittel dürfen nicht verwendet werden, weil eine Gefahr für Sedimentbildung und/oder Wechselwirkungen besteht. Hinweise für die Verdünnung, siehe „Dosierung/Anwendung“.

Zulassungsnummer

69'360 (Swissmedic).

Packungen

Stechampulle: 1 x 10 ml (B).

Stechampulle: 1 x 20 ml (B).

Stechampullen: 5 x 2 ml (B).

Stechampullen: 5 x 10 ml (B).

Zulassungsinhaber

Vifor (International) Inc., St. Gallen.

Stand der Information

April 2022