

FACHINFORMATION

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Venofer 20 mg Fe / ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Venofer enthält 20 mg Eisen in Form von Eisen-Sucrose (Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex). Eine Ampulle zu 5 ml enthält 100 mg Eisen in Form von Eisen-Sucrose (Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex).

Eine Durchstechflasche zu 2,5 ml enthält 50 mg Eisen in Form von Eisen-Sucrose (Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex).

Eine Durchstechflasche zu 5 ml enthält 100 mg Eisen in Form von Eisen-Sucrose (Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Behandlung von Eisenmangelzuständen, sofern eine orale Therapie nicht möglich ist oder nicht effektiv ist.

Venofer darf nur gegeben werden, wenn die Indikation durch geeignete Untersuchungen bestätigt worden ist.

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 Anwendung von Venofer hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

Berechnung der Dosierung zur Eisensubstitution bei Eisenmangel(anämie) mit leerem Eisenspeicher

Die Gesamtdosis von Venofer, die dem Gesamteisendefizit (mg) entspricht, wird anhand des Hämoglobinspiegels (Hb) und des Körpergewichts (KG) ermittelt. Die Dosis von Venofer muss für jeden Patienten individuell entsprechend dem Gesamteisendefizit nach der folgenden Formel von Ganzoni berechnet werden, zum Beispiel:

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

Unter 35 kg KG:

Soll-Hb = 13 g/dl und Speichereisen = 15 mg/kg KG

35 kg KG und darüber:

Soll-Hb = 15 g/dl und Speichereisen = 500 mg

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

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

Zu verabreichende Gesamtmenge von Venofer (ml) nach Körpergewicht, Ist-Hb-Wert und Soll-Hb-Wert* bei leerem Eisenspeicher:

KG	Zu verabreichende Gesamtmenge von Venofer (20 mg Eisen/ml)			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
5 kg	8 ml	7 ml	6 ml	5 ml
10 kg	16 ml	14 ml	12 ml	11 ml
15 kg	24 ml	21 ml	19 ml	16 ml
20 kg	32 ml	28 ml	25 ml	21 ml
25 kg	40 ml	35 ml	31 ml	26 ml
30 kg	48 ml	42 ml	37 ml	32 ml
35 kg	63 ml	57 ml	50 ml	44 ml
40 kg	68 ml	61 ml	54 ml	47 ml
45 kg	74 ml	66 ml	57 ml	49 ml
50 kg	79 ml	70 ml	61 ml	52 ml
55 kg	84 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	79 ml	68 ml	57 ml
65 kg	95 ml	84 ml	72 ml	60 ml
70 kg	101 ml	88 ml	75 ml	63 ml
75 kg	106 ml	93 ml	79 ml	66 ml
80 kg	111 ml	97 ml	83 ml	68 ml
85 kg	117 ml	102 ml	86 ml	71 ml
90 kg	122 ml	106 ml	90 ml	74 ml

* Unter 35 kg KG:

Soll-Hb = 13 g/dl

35 kg KG und darüber:

Soll-Hb = 15 g/dl

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

Wenn die benötigte Gesamtdosis die maximal erlaubte Einzeldosis übersteigt, muss die Verabreichung aufgeteilt werden. Falls die hämatologischen Parameter nach 1 – 2 Wochen Therapie nicht ansprechen, ist die ursprüngliche Diagnose zu überprüfen.

Bei Patienten mit bestehender Co-Morbidität (z.B. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen) kann der optimale Ziel Hb-Wert und damit die Eisengesamtdosis abweichen. Die aktuellen Therapieleitlinien sollten beachtet werden.

Berechnung der Dosierung zur Eisensubstitution in Situationen mit vollem Eisenspeicher, z.B. Unterstützung bei Eigenblutspende oder bei Blutverlust

Die benötigte Venofer-Dosis zur Substitution des Eisendefizits kann nach folgenden Formeln berechnet werden:

Wenn die verlorene Blutmenge bekannt ist: Die Verabreichung von 200 mg Eisen (10 ml Venofer) sollte zu einem Anstieg des Hb führen, der in etwa einer Bluteinheit (400 ml mit Hb = 15 g/dl) entspricht.

Benötigte Eisenmenge [mg] = Anzahl verlorene Bluteinheiten × 200 mg oder
Benötigte Menge von Venofer [ml] = Anzahl verlorene Bluteinheiten × 10 ml

Wenn der Hb-Gehalt niedriger ist als erwünscht: Die Formel zur Berechnung des Gesamteisendefizits geht davon aus, dass die Eisenspeicher nicht aufgefüllt werden müssen.

Benötigte Eisenmenge [mg] = KG [kg] × 2,4 × (Soll-Hb – Ist-Hb) [g/dl]

Beispiel: KG = 60 kg und ⇒ ≅ 150 mg Eisen sind zu ersetzen.

Hb-Defizit = 1 g/dl ⇒ 7,5 ml Venofer werden benötigt.

Die empfohlene maximale Einzel- und Wochendosierung ist dem Abschnitt „Übliche Dosierung“ und „Maximal empfohlene Einzel- und Wochendosierung“ zu entnehmen.

Übliche Dosierung:

Erwachsene/Senioren

5 - 10 ml Venofer (100 - 200 mg Eisen) ein- bis dreimal wöchentlich. Zeiten für die Anwendung und Verdünnungsverhältnis siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter Studienbedingungen liegen nur wenige Daten vor. Bei klinischem Behandlungsbedarf wird empfohlen, eine Dosis von 0,15 ml Venofer (3 mg Eisen) pro kg Körpergewicht) und eine Anwendungshäufigkeit von höchstens dreimal wöchentlich nicht zu überschreiten.

Zeiten für die Anwendung und Verdünnungsverhältnis siehe Abschnitt „Art der Anwendung“.

Maximal verträgliche Einzel – und Wochendosierung

Erwachsene

Als Infusion: maximal verträgliche Tagesdosis bei höchstens 1 Anwendung pro Woche

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

Als Injektion: maximal verträgliche Tagesdosis bei höchstens 3 Anwendungen pro Woche:

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

Die im Abschnitt „Art der Anwendung“ genannten Infusionszeiten müssen streng eingehalten werden, auch wenn der Patient nicht die maximal verträgliche Einzeldosis erhält.

Kinder und Jugendliche

Siehe „Übliche Dosierung“ für Kinder und Jugendliche.

Art der Anwendung

Venofer darf nur intravenös gegeben werden. Dies kann mittels Tropfinfusion, langsamer Injektion oder durch Zugabe direkt in den venösen Teil eines Dialysegeräts geschehen.

Intravenöse Tropfinfusion

Venofer muss in steriler 0,9 %-iger (m/V) Kochsalzlösung (NaCl) verdünnt verabreicht werden. Die Verdünnung muss unmittelbar vor der Infusion hergestellt werden und die Lösung soll wie folgt gegeben werden:

Venofer-Dosis (mg Eisen)	Venofer-Dosis (ml Venofer)	Maximales Verdünnungsvolumen der sterilen 0,9 %-igen (m/V) NaCl-Lösung	Mindest-Infusionsdauer
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 als langsame intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml unverdünnter Lösung pro Minute und maximal 10 ml (200 mg Eisen) pro Injektion gegeben werden.

Injektion in den venösen Teil eines Dialysegeräts

Venofer kann während einer Hämodialyse-Sitzung direkt in den venösen Teil des Dialysegeräts gespritzt werden, wobei die gleichen Bedingungen wie für die intravenöse Injektion gelten.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Venofer ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Venofer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate.
- Nicht durch Eisenmangel bedingte Anämie
- Bei Anzeichen von Eisenüberladung oder bei 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 wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittelallergien, sowie bei solchen mit schwerem Asthma, Ekzem oder anderer atopischer Allergie in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus Erythematodes, 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.

Bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate siehe Abschnitte 4.3 und 5.1.

Bei Patienten mit Störungen der Leberfunktion sollte parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden. Die Anwendung von parenteralem Eisen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei denen Eisenüberladung ein auslösender Faktor ist, sollte vermieden werden. Zur Vermeidung von Eisenüberladung empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung des Eisenstatus.

Bei Vorliegen einer akuten oder chronischen Infektion erfordert die Anwendung von parenteralem Eisen Vorsicht. Es wird empfohlen, die Anwendung von Venofer abzubrechen, wenn eine Bakteriämie vorliegt. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion sollte eine Nutzen/Risiko-Bewertung vorgenommen werden.

Bei zu rascher intravenöser Injektion kann es zu hypotonischen Episoden kommen. Ein paravenöses Austreten muss vermieden werden, da der Austritt von Venofer an der Injektionsstelle zu Schmerzen, Entzündungen und lang anhaltender Braunverfärbungen der Haut führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen parenteralen Eisenpräparaten wird empfohlen, Venofer nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten zu verabreichen, da die Resorption des oralen Eisens vermindert sein kann. Mit einer oralen Therapie ist frühestens 5 Tage nach der letzten Injektion zu beginnen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Studiendaten zur Anwendung von Eisen-Sucrose bei Schwangeren im ersten Schwangerschaftstrimester vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsergebnissen) über die Anwendung von Venofer bei Schwangeren im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester gab keinen Anlass für Bedenken bezüglich der Sicherheit für die Mutter oder das Neugeborene.

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

Stillzeit

Es ist unwahrscheinlich, dass nicht metabolisierter Eisen-Sucrose-Komplex in die Muttermilch gelangt. In Studien an laktierenden Ratten wurde Eisen aus dem Eisen-Sucrose-Komplex in geringen Mengen in der Milch der Muttertiere und bei den gestillten Jungtieren nachgewiesen. Eine begrenzte Anzahl von Daten an stillenden Müttern (n=10) zeigt, dass nach intravenöser Anwendung des Eisen-Sucrose-Komplexes der Eisengehalt in der Muttermilch nicht erhöht ist.

In therapeutischen Dosen von Venofer 20 mg Fe/ml Injektionslösung sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

Venofer 20 mg Fe/ml Injektionslösung kann während der Stillzeit angewendet werden, wenn klinisch notwendig.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen einer Behandlung mit dem Eisen-Sucrose-Komplex auf die Fertilität, das Paarungsverhalten und die frühembryonale Entwicklung bei Ratten beobachtet.

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

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 diese Patienten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste in klinischen Studien mit Venofer gemeldete Nebenwirkung war Geschmacksstörung (Dysgeusie) mit einer Häufigkeit von 4,5 Ereignissen pro 100 Studienteilnehmer. Die wichtigsten mit Venofer assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien waren Überempfindlichkeitsreaktionen, die mit einer Häufigkeit von 0,25 Ereignissen pro 100 Studienteilnehmer auftraten. Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen) waren selten. Im allgemeinen sind anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen sehr ernstzunehmende Nebenwirkungen, die letal sein können (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die Symptome beinhalten unter anderem Kreislaufkollaps, Blutdruckabfall, Tachykardie, respiratorische Symptome (Broncho-spasmus, Angioödem von Larynx und Pharynx, u.a.) abdominale Symptome (Bauchschmerzen, Erbrechen, u.a.) oder Hautsymptome (Urtikaria, Erythem, Pruritus, u.a.).

In der nachfolgenden Tabelle sind die nach der Anwendung von Venofer bei 4.064 Teilnehmern klinischer Studien gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen aufgelistet.

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$, <1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Nicht bekannt¹⁾
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Anaphylaktoide Reaktionen	Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesie, Hypästhesie	Synkope, Schläfrigkeit	Bewusstseinstrübung, Verwirrheitszustand, Bewusstseinsverlust Angstzustände, Tremor
Herzerkran- kungen			Palpitationen	Bradykardie, Tachykardie
Gefäßerkran- kungen	Hypotonie, Hypertonie	Hautrötungen, Phlebitis		Kreislaufkollaps, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Chromaturie	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Pruritus, Rash		Urtikaria
Skelettmuskula- tur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Muskelspasmen, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Reaktionen an der Injektions- /Infusionsstelle ²⁾	Schüttelfrost, Asthenie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Schmerzen	Brustschmerzen, Hyperhidrose, Pyrexie	Kalter Schweiß, Unwohlsein, Blässe, grippeähnliche Symptome, die innerhalb weniger Stunden oder mehrerer Tage einsetzen können
Untersuchun- gen		Alaninaminotransfer- ase erhöht, Aspartataminotransf- erase erhöht, Gammaglutamyltran- sferase erhöht, Serumferritin erhöht	Erhöhter Laktatdehydrogen- ase-Spiegel im Blut	

¹⁾ Spontanberichte nach der Markteinführung

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

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann eine Eisenüberladung verursachen, die sich als Hämosiderose manifestieren kann. Eine Überdosierung sollte nach dem Ermessen des behandelnden Arztes mit einem Eisenchelatbildner oder nach einer anderen Standardmethode behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, Eisen, parenterale Zubereitung, ATC-Code: B03AC

Wirkmechanismus

Der Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex, der wirksame Bestandteil von Venofer, besteht aus einem polynuklearen Eisen(III)hydroxid-Kern, der von einer großen Zahl nicht kovalent gebundener Sucrose-Moleküle umgeben ist. Dieser Komplex hat ein gewichtsgemittelttes Molekulargewicht (Mw) von ca. 43 kDa. Der polynukleare Eisenkern besitzt eine ähnliche Struktur wie der Kern des physiologischen Eisenspeicherproteins Ferritin. Der Komplex ist so aufgebaut, dass er kontrolliert verwertbares Eisen für die Eisentransport- und Eisenspeicherproteine im Körper (Transferrin und Ferritin) freisetzt.

Nach intravenöser Gabe wird der polynukleare Kern des Komplexes vorwiegend vom retikuloendothelialen System der Leber, Milz und des Knochenmarks aufgenommen. In einem zweiten Schritt wird das Eisen für die Bildung von Hb, Myoglobin und anderen eisenhaltigen Enzymen verwendet oder vorwiegend in Form von Ferritin in der Leber 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 $\mu\text{g/l}$, 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 $\mu\text{g/l}$) 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.

Patienten mit bekannter Eisendextran- oder Eisengluconat-Unverträglichkeit

Drei Studien berichteten über die Auswirkungen, welche die Gabe von Eisen-Sucrose bei 168 Hämodialysepatienten mit dokumentierter Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegen hoch-/niedermolekulares Eisendextran ($n = 147$), Eisengluconat ($n = 6$) oder beide Substanzen ($n = 15$) hatte. Die Ergebnisse zeigten, dass selbst nach mehrfacher Gabe von Eisen-Sucrose in einer Dosierung von 100 mg–200 mg ohne Verabreichung einer Testdosis bei keinem der Patienten eine Überempfindlichkeitsreaktion oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgrund der Anwendung von Eisen-Sucrose auftraten. Diese Ergebnisse bestätigen die Sicherheit und Verträglichkeit von Venofer, auch bei Patienten mit zuvor dokumentierter Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen Eisendextran und/oder Eisengluconat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die Ferrokinetik eines mit ^{52}Fe und ^{59}Fe radioaktiv markierten Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplexes wurde an 6 Patienten mit Anämie und chronischer Niereninsuffizienz untersucht. In den ersten 6–8 Stunden wurde ^{52}Fe von der Leber, Milz und vom Knochenmark aufgenommen. Die Aufnahme der Radioaktivität durch die makrophagenreiche Milz wird als repräsentativ für die Eisenaufnahme durch das retikuloendotheliale System angesehen.

Nach intravenöser Injektion einer Einzeldosis von 100 mg Eisen in Form eines Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplexes wurde bei gesunden Probanden 10 Minuten nach der Injektion eine maximale Gesamteisenkonzentration im Serum von durchschnittlich 538 $\mu\text{mol/l}$ gemessen. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments entspricht gut dem Plasmavolumen (etwa 3 Liter).

Biotransformation

Nach der Injektion wird die Sucrose größtenteils abgespalten und der polynukleare Eisenkern wird vorwiegend vom retikuloendothelialen System der Leber, Milz und des Knochenmarks aufgenommen. Die Eisenutilisation der roten Blutzellen lag 4 Wochen nach der Behandlung zwischen 59 und 97 %.

Elimination

Der Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex hat ein gewichtsgemittelt Molekulargewicht (Mw) von ca. 43 kDa und ist damit groß genug, um eine renale Elimination zu verhindern. Die renale Elimination von Eisen betrug in den ersten 4 Stunden nach der Injektion einer Venofer-Dosis von 100 mg Eisen weniger als 5 % der Dosis. Nach 24 Stunden war die Gesamteisenkonzentration im Serum wieder auf das Niveau vor der Behandlung gesunken und die renale Elimination von Sucrose belief sich auf etwa 75 % der verabreichten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

5 ml Venofer enthalten:

Wasser für Injektionszwecke	2900 – 3200 mg
Natriumhydroxid (als 10 %-ige Lösung zur Einstellung des pH-Werts)	0 – 25 mg

2,5 ml Venofer enthalten:

Wasser für Injektionszwecke	1450 – 1600 mg
Natriumhydroxid (als 10 %-ige Lösung zur Einstellung des pH-Werts)	0 – 12,5 mg

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Keine anderen Lösungen oder therapeutischen Zusätze dürfen verwendet werden, da die Möglichkeit einer Ausfällung oder von Wechselwirkungen besteht. Die Kompatibilität mit Behältnissen, die nicht aus Glas, Polyethylen oder PVC bestehen, ist nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Produktes in der Verkaufsverpackung:

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses:

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Präparat sofort verwendet werden.

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

Chemische und physikalische in-use Stabilität wurde für 12 Stunden bei 25 °C belegt.

Aus mikrobiologischen Gründen soll die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerbedingungen und der Lagerzeit bei dem Anwender, diese sollten aber nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C sein, es sei denn die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung oder Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 2,5 ml

Packung mit 5 Durchstechflaschen zu 5 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Ampullen/Durchstechflaschen sind vor Gebrauch visuell auf Sedimente und Beschädigungen zu prüfen. Nur homogene sedimentfreie Lösungen sind zu verwenden.

Venofer darf, außer mit steriler 0,9 %-iger (m/V) Kochsalzlösung zur Verdünnung, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Hinweise zur Verdünnung des Präparats vor der Anwendung siehe Abschnitt 4.2.

Die verdünnte Lösung muss braun und klar erscheinen.

Venofer-Ampullen und -Durchstechflaschen sind nur 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

Vertrieb

Vifor Pharma Deutschland GmbH
Baierbrunner Straße 29
D-81379 München
Tel.: 089 324918 600
Fax: 089 324918 601
E-Mail: info-de@viforpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6462062.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

10.2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig