

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**FerMed 20 mg/ml**

Injektionslösung/Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Zur Anwendung bei Kindern und Erwachsenen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml FerMed enthält 20 mg Eisen in Form von Eisen-Sucrose (Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex).

1 Ampulle 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

Injektions-/Infusionslösung.

Osmolarität: 1150-1350 mOsm/l; pH-Wert 10,5-11,3.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

FerMed 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 FerMed müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden.

FerMed 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 FerMed-Injektion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Gesamtdosis von FerMed 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 FerMed, die dem Gesamteisendefizit (mg) entspricht, wird anhand des Hämoglobinspiegels (Hb) und des Körpergewichts (KG) ermittelt. Die Dosis von FerMed 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 %) × 0,07 (Blutvolumen = 7 % des KG) × 1000 (Umrechnung von [g] in [mg]) × 10

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

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

Körpergewicht KG	Zu verabreichende Gesamtmenge von FerMed (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

	Zu verabreichende Gesamtmenge von FerMed (20 mg Eisen/ml)			
Körpergewicht KG	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
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 (ESAs)) 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 FerMed-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 FerMed) 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 x 200 mg oder

benötigte Menge von FerMed [ml] = Anzahl verlorene Bluteinheiten x 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] x 2,4 x (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 FerMed 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 FerMed (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 FerMed (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 FerMed) 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 FerMed (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

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

Intravenöse Tropfinfusion

FerMed 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:

FerMed-Dosis (mg Eisen)	FerMed-Dosis (ml FerMed)	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
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

FerMed 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 des Dialysegeräts

FerMed 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 FerMed ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen FerMed 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 AnwendungÜberempfindlichkeitsreaktionen

Parenteral verabreichte Eisenpräparate können Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schwerwiegender und potenziell tödlich verlaufender anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, hervorrufen. Auch nach zuvor komplikationslos vertragenen Dosen parenteraler Eisenpräparate 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).

Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittelallergien, so wie 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.

FerMed 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 FerMed-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 FerMed abubrechen, 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 FerMed an der Injektionsstelle zu Schmerzen, Entzündungen und lang anhaltender Braunverfärbungen der Haut führen kann.

FerMed enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen parenteralen Eisenpräparaten wird empfohlen, FerMed 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 StillzeitSchwangerschaft

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 FerMed bei Schwangeren im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester gaben 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 FerMed 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 FerMed 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.

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

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 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 FerMed 20 mg/ml Injektionslösung sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.

FerMed 20 mg/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 FerMed einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Falls jedoch nach der Verabreichung von FerMed 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 gemeldete Nebenwirkung war Geschmacksstörung (Dysgeusie) mit einer Häufigkeit von 4,5 Ereignissen pro 100 Studienteilnehmer. Die wichtigsten 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 (Bronchospasmus, 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 Eisen-Sucrose bei 4.064 Teilnehmern klinischer Studien gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen aufgelistet.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt ¹⁾
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Anaphylaktoide Reaktionen	Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	Kopfschmerzen, Schwindel, Brennen, Parästhesie, Hypästhesie	Synkope, Schläfrigkeit	Bewusstseinsstrübung, Verwirrheitszustand, Bewusstseinsverlust, Angstzustände, Tremor
Herzerkrankungen			Palpitationen	Bradykardie, Tachykardie, Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Hypertonie	Hautrötungen, Phlebitis		Kreislaufkollaps, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Bronchospasmus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Chromaturie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Rash		Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektions-/ Infusionsstelle ²⁾	Schüttelfrost, Asthenie, Müdigkeit, periphere Ödem, Schmerzen	Brustschmerzen, Hyperhidrose, Pyrexie	kalter Schweiß, Unwohlsein, Blässe, grippeähnliche Symptome, die innerhalb weniger Stunden oder mehrerer Tage einsetzen können

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Nicht bekannt ¹⁾
Untersuchungen		Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Serumferritin erhöht	erhöhter Laktatdehydrogenase-Spiegel im Blut	

¹⁾ Spontanberichte nach 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierung kann eine Eisenüberladung verursachen, die sich als Häm siderose 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 FerMed, 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 retikulo-endothelialen 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 Eisen-Sucrose, 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 ≥ 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 Eisen-Sucrose (1000 mg verteilt auf einzelne Dosen über einen Zeitraum von 14 Tagen) und oral verabreichtes Eisensulfat (325 mg dreimal täglich über einen Zeitraum von 56 Tagen) bei Patienten mit nicht dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung (Hb ≤ 11,0 g/dl, Serumferritin ≤ 300 µg/l und TSAT ≤ 25 %) mit oder ohne rHuEPO verglichen. Eine klinische Reaktion (definiert als Hb-Anstieg ≥ 1,0 g/dl und Serumferritin-Anstieg ≥ 160 µg/l) konnte häufiger bei Patienten unter intravenöser Gabe von Eisen-Sucrose (31/79; 39,2 %) als unter oraler Eisengabe (1/82; 1,2 %) beobachtet werden; p < 0,0001.

Entzündliche Darmerkrankung

Eine randomisierte, kontrollierte Studie verglich Eisen-Sucrose (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 Gruppe mit intravenöser Eisen-Sucrose einen Hb-Anstieg von ≥ 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 µg/l, 24 – 48 Stunden nach der Geburt) verglich die Gabe von 2 × 200 mg Eisen in Form von intravenöser Eisen-Sucrose 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 Gruppe, die mit intravenöser Eisen-Sucrose behandelt wurde, 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 µg/l) zufällig ausgewählt und erhielten Eisen-Sucrose (die individuell berechnete Eisengesamtdosis wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht) oder einen oralen Eisen-Polymaltose-Komplex (100 mg, 3 x täglich bis zur Geburt). Der Hb-Anstieg ab Behandlungsbeginn fiel bei der Eisen-Sucrose-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 Eisen-Sucrose, auch bei Patienten mit zuvor dokumentierter Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen Eisendextran und/oder Eisengluconat.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenVerteilung

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 Eisenuutilisation der roten Blutzellen lag 4 Wochen nach der Behandlung zwischen 59 und 97 %.

Elimination

Der Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex hat ein gewichtsgemittelter 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 Eisen-Sucrose-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 FerMed enthalten:	
Wasser für Injektionszwecke	3728 – 4112 mg
Natriumhydroxid-Lösung (15 %) zur pH-Wert Einstellung	0 – 60 mg

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Andere therapeutische Zusätze sind nicht erlaubt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- im unversehrten Behältnis:
2 Jahre.

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

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 22 $\pm$ 2 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort nach der Zubereitung verwendet werden. Wird die Infusionslösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Dauer der Lagerung der gebrauchsfertigen Verdünnung sowie für die Lagerungsbedingungen beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C dauern, es sei denn, die Zubereitung und 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.
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen zu 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

FerMed-Ampullen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

92106.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.07.2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.09.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig