ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nefro-Fer 100 mg/5 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle zu 5 ml Injektions-/Infusionslösung enthält:
100 mg Eisen (als Eisen(III)-hydroxid-Sucrose-Komplex).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Nefro-Fer enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intravenöse Behandlung von Eisenmangelzuständen, sofern eine orale Therapie vom Patienten nicht vertragen wird oder nicht effektiv ist. Die Diagnose des Eisenmangels muss auf geeigneten Laboranalysen beruhen.

Nefro-Fer wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die Gesamtdosis von Nefro-Fer 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 Nefro-Fer, die dem Gesamteisendefizit (mg) entspricht, wird anhand des Hämoglobinspiegels (Hb) und des Körpergewichts (KG) ermittelt. Die Dosis von Nefro-Fer muss für

jeden Patienten individuell entsprechend dem Gesamteisendefizit nach der folgenden Formel von Ganzoni berechnet werden, zum Beispiel:

Gesamteisendefizit [mg] = KG [kg] x (Soll-Hb – Ist-Hb) [g/dl] x 2,4* + 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

$$\text{Benötigte Gesamtmenge Nefro-Fer in [ml]} = \frac{\text{Gesamteisendefizit [mg]}}{20\,\text{[mg/ml]}}$$

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

	Zu verabreichende Gesamtmenge Nefro-Fer (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]
30	48	42	37	32
35	63	57	50	44
40	68	61	54	47
45	74	66	57	49
50	79	70	61	52
55	84	75	65	55
60	90	79	68	57
65	95	84	72	60
70	101	88	75	63
75	106	93	79	66
80	111	97	83	68
85	117	102	86	71
90	122	106	90	74

* 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 Nefro-Fer-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 Nefro-Fer) sollte zu einem Anstieg des Hb führen, der in etwa einer Bluteinheit (400 ml mit Hb = 15 g/dl Hb) entspricht.
Benötigte Eisenmenge [mg] = Anzahl verlorene Bluteinheiten x 200 mg **oder**
benötigte Menge Nefro-Fer [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 $\Rightarrow \cong$ 150 mg Eisen sind zu ersetzen
Hb-Defizit = 1 g/dl $\Rightarrow$ 7,5 ml Nefro-Fer werden benötigt.

Dosierung:

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

Kinder
Die Anwendung von Nefro-Fer wurde bei Kindern nicht ausreichend geprüft und wird daher für Kinder unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Jugendliche
Für Jugendliche (12-17 Jahren) mit einem Körpergewicht ≤ 66 kg: max. 3 mg/kg Eisen ein- bis dreimal wöchentlich.
Für Jugendliche mit einem Körpergewicht >66 kg: siehe Dosierung für Erwachsene/Senioren oben.

Art der Anwendung

Nefro-Fer darf nur intravenös verabreicht werden. Dies kann mittels Tropfinfusion, langsamer Injektion oder durch Zugabe direkt in den venösen Teil eines Dialysegerätes geschehen.
Die maximale Einzeldosis von 10 ml Nefro-Fer (200 mg Eisen) darf bei keiner Verabreichungsmethode überschritten werden.

Intravenöse Tropfinfusion:
Nefro-Fer 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:

Nefro-Fer-Dosis (mg Eisen)	**Nefro-Fer-Dosis (ml Nefro-Fer)**	**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

Intravenöse Injektion
Nefro-Fer kann als langsame intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml unverdünnter Lösung pro Minute gegeben werden.

Lassen Sie die Patienten nach der Injektion – wenn möglich – ihren Arm ausstrecken und auf die Injektionsstelle drücken, um einen paravenösen Rückfluss zu verringern.

Injektion in den venösen Teil des Dialysegeräts
Nach Anbruch sind die Ampullen sofort zu verwenden.
Nefro-Fer kann während einer Hämodialyse-Sitzung direkt in den venösen Teil des Dialysegerätes gespritzt werden, wobei die gleichen Bedingungen wie für die intravenöse Injektion gelten.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Nefro-Fer ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Nefro-Fer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate.
- Anämien, welche nicht durch Eisenmangel verursacht sind.
- Eisenüberladung oder Eisenspeicherkrankheit (z.B. Haemochromatose, Haemosiderose).
- Eisenverwertungsstörungen (z.B. Thalassaemie, sideroachrestische Anämien).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen:
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, 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.

Nefro-Fer 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 Nefro-Fer-Injektion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden. Wenn während der Behandlung Überempfindlichkeits-reaktionen oder Anzeichen einer Unverträglichkeit auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Eine Ausrüstung zur kardio-pulmonalen Reanimation sowie zur Behandlung einer akuten anphylaktischen/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.

Eisenüberladung:
Nefro-Fer soll nur verabreicht werden, wenn der Eisenmangel diagnostisch gesichert und durch geeignete Laboranalysen (z.B. Ferritin-Blutspiegel, Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozytenzahl und daraus berechnet MCV, MCH, Transferrinsättigung (TSAT)) bestätigt ist. Es ist besondere Vorsicht ist geboten, eine Eisenüberladung zu vermeiden. Etablierte Therapieleitlinien sollen beachtet werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden. Die parenterale Eisenverabreichung sollte bei jenen Patienten mit Leberfunktionsstörungen vermieden werden, bei denen eine Eisenüberladung ein auslösender Faktor ist, insbesondere bei Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Zur Vermeidung einer Eisenüberladung wird die sorgfältige Überwachung des Eisenstatus empfohlen.

Infektionen:
Bei Vorliegen einer akuten oder chronischen Infektion erfordert die Anwendung von parenteralem Eisen Vorsicht. Es wird empfohlen, die Anwendung von Nefro-Fer 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 Nefro-Fer an der Injektionsstelle zu Schmerzen, Entzündungen und lang anhaltender Braunverfärbung der Haut führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen parenteralen Eisenpräparaten soll Nefro-Fer nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten verabreicht werden, da die Absorption des oralen Eisens vermindert ist. 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 Nefro-Fer 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. Nefro-Fer 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 Nefro-Fer 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 Nefro-Fer 100 mg/5 ml Injektionslösung sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten.
Nefro-Fer 100 mg/5 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 Nefro-Fer einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder auf das Bedienen von Maschinen hat. Falls jedoch nach der Verabreichung von Nefro-Fer 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.

System-organklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt[1)]**

	(≥ 1/100, < 1/10)	**(≥ 1/1.000, < 1/100)**	**(≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfind-lichkeit	Anaphylaktoide Reaktionen	Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie	Kopfschmer-zen, Schwindel, Parästhesie, Hypästhesie	Synkope, Schläfrigkeit	Bewusstseins-trübung, Verwirrtheits-zustand, Bewusstseins-verlust, Angstzustände, Tremor
Herzerkran-kungen			Palpitationen	Bradykardie, Tachykardie, Kounis-Syndrom
Gefäßerkran-kungen	Hypotonie, Hypertonie	Hautrötungen, Phlebitis		Kreislauf-kollaps, Thrombo-phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Broncho-spasmus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Chromaturie	
Erkrankungen des Gastrointesti-naltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Bauchschmer-zen, Durchfall, Verstopfung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Pruritus, Rash		Urtikaria
Skelettmusku-latur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen		Muskelspas-men, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rücken-schmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei-chungsort	Reaktionen an der Injektions/ Infusionsste lle[2)]	Schüttelfrost, Asthenie, Müdigkeit, periphäres Ödem, Schmerzen	Brustschmerzen, Hyperhidrose, Pyrexie	kalter Schweiß, Unwohlsein, Blässe, grippeähnliche Symptome, die innerhalb weniger Stunden oder

				mehrerer Tage einsetzen können
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 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: Antianämikum, Eisen, parenterale Zubereitung, ATC-Code: B03AC

Wirkmechanismus
Der wirksame Bestandteil von Nefro-Fer ist Eisen in Form von Eisen(III)hydroxid-Sucrose-Komplex. Der wirksame Bestandteil besteht aus einem polynuklearen Eisen(III)hydroxid-Kern, der von einer großen Zahl nicht kovalent gebundener Sucrose-Moleküle umgeben ist. Dieser Komplex hat ein gewichtsgemitteltes 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 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-Sucrosee (die individuell berechnete Eisengesamtdosis wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht) oder einen oralen Eisen-Polymaltose-Komplex (100 mg, 3 × 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 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 µmol/l gemessen. Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments entspricht gut dem Plasmavolumen (etwa 3 Liter).

Biotransformation
Nach der Injektion wird die Sucrose großenteils 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 gewichtsgemitteltes 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 Nefro-Fer enthalten:

Wasser für Injektionszwecke	3728 – 4112 mg
Natriumhydroxid-Lösung (15 %) zur pH-Wert Einstellung	0 – 60 mg

6.2 Inkompatibilitäten

Nefro-Fer darf nur mit steriler 0,9 %iger (m/V) Kochsalzlösung gemischt werden. Andere therapeutische Zusätze sind nicht erlaubt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit im unversehrten Behältnis:
2 Jahre.

Haltbarkeit nach Verdünnung in steriler 0,9 %iger (m/V) Kochsalzlösung:
Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde für 24 Stunden bei 22 +/- 2 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösungsofort 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 ºC lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren.
Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1 oder 5 Ampullen zu 5 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

Nefro-Fer 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.

Nefro-Fer-Ampullen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Deutschland
Tel.: +49 2371 937-0
Fax: +49 2371 937-106
E-Mail: info@medice.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

71717.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29.09.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.02.2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig