ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esnogutan 50 mg Eisen/ml Dispersion zur Injektion/Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Dispersion zur Injektion/Infusion enthält 50 mg Eisen (als Eisen(III)-Carboxymaltose).

2-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Eisen (als Eisen(III)-Carboxymaltose).

10-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg Eisen (als Eisen(III)-Carboxymaltose).

20-ml-Durchstechflasche enthält 1000 mg Eisen (als Eisen(III)-Carboxymaltose).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 ml Dispersion enthält 4,23 mg Natrium, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dispersion zur Injektion/Infusion.
Dunkelbraune, nicht durchsichtige, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esnogutan wird angewendet zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn (siehe Abschnitt 5.1):

- orale Eisenpräparate unwirksam sind.
- orale Eisenpräparate nicht angewendet werden können.
- die medizinische Notwendigkeit einer raschen Eisengabe besteht.

Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Esnogutan 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 Gabe von Esnogutan hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosierung von Esnogutan wird in mehreren Schritten bestimmt:
[1] Bestimmung des individuellen Eisenbedarfs,
[2] Berechnung und Verabreichung der Eisendosis/-dosen und
[3] Kontrollen nach Wiederauffüllung der Eisenspeicher.
Diese Schritte werden im Folgenden näher beschrieben:

Schritt 1: Ermittlung des Eisenbedarfs
Der individuelle Eisenbedarf zur Wiederauffüllung der Eisenspeicher mithilfe von Esnogutan wird anhand des Körpergewichts und Hämoglobin (Hb)-Spiegels des Patienten ermittelt. Zur Bestimmung des Gesamtbedarfs an Eisen sollte Tabelle 1 herangezogen werden. Es kann sein, dass 2 Dosen erforderlich sind, um den Gesamtbedarf an Eisen zu decken. Unter Schritt 2 finden Sie Informationen zu den maximalen Eisendosen.

Der Eisenmangel muss wie unter 4.1 angegeben durch Laboruntersuchungen bestätigt sein.

Tabelle 1: Bestimmung des Gesamtbedarfs an Eisen

Hb		**Körpergewicht des Patienten**		
g/dl	**mmol/l**	**unter 35 kg**	**35 kg bis < 70 kg**	**70 kg und mehr**
< 10	< 6,2	30 mg/kg/Körpergewicht	1.500 mg	2.000 mg
10 - < 14	6,2 - < 8,7	15 mg/kg/Körpergewicht	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg/Körpergewicht	500 mg	500 mg

Schritt 2: Berechnung und Verabreichung der maximalen Einzeldosis/-dosen
Auf Basis des ermittelten Gesamtbedarfs an Eisen sollte Esnogutan in geeigneten Dosen verabreicht werden. Dabei gilt:

Erwachsene und Jugendliche ab 14 Jahren
Eine Einzeldosis Esnogutan 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 Esnogutan)

Die maximal empfohlene kumulative Dosis Esnogutan beträgt 1.000 mg Eisen (20 ml Esnogutan) pro Woche. Wenn der Gesamtbedarf an Eisen höher ist, sollte eine zusätzliche Dosis frühestens 7 Tage nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche von 1 bis 13 Jahren
Eine Einzeldosis Esnogutan sollte folgende Werte nicht überschreiten:

- 15 mg Eisen/kg Körpergewicht
- 750 mg Eisen (15 ml Esnogutan)

Die maximal empfohlene kumulative Dosis Esnogutan beträgt 750 mg Eisen (15 ml Esnogutan) pro Woche. Wenn der Gesamtbedarf an Eisen höher ist, sollte eine zusätzliche Dosis frühestens 7 Tage nach der ersten Dosis verabreicht werden.

Schritt 3: Kontrollen nach Wiederauffüllen der Eisenspeicher
Je nach Verfassung des jeweiligen Patienten sollte der Mediziner eine erneute Kontrolle durchführen. Der Hb-Spiegel sollte frühestens vier Wochen nach der letzten Verabreichung von Esnogutan 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 neu berechnet werden (siehe Schritt 1).

Kinder unter 1 Jahr
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eisen(III)-Carboxymaltose wurden bei Kindern unter 1 Jahr nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Eisen(III)-Carboxymaltose bei Kindern dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Patienten mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung
Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung darf eine einmal tägliche Höchstdosis von 200 mg Eisen nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei Kindern im Alter von 1 bis 13 Jahren mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Eisen(III)-Carboxymaltose nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von Eisen(III)-Carboxymaltose bei Kindern im Alter von 1 bis 13 Jahren mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Esnogutan darf nur intravenös verabreicht werden:
- als Injektion oder
- als Infusion oder
- während der Hämodialyse unverdünnt direkt in die venöse Leitung des Dialysegerätes gespritzt.

Esnogutan darf nicht subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

Intravenöse Injektion
Esnogutan kann als intravenöse Injektion unter Verwendung der unverdünnten Dispersion verabreicht werden. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren liegt die maximal zulässige Einzeldosis bei 15 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 1.000 mg Eisen nicht überschreiten. Bei Kindern im Alter von 1 bis 13 Jahren liegt die maximal zulässige Einzeldosis bei 15 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 750 mg Eisen nicht überschreiten. Die Verabreichungsraten entnehmen Sie Tabelle 2:

Tabelle 2: Verabreichungsraten für die intravenöse Injektion von Esnogutan

Erforderliches Esnogutan-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 1.000 mg	15 Minuten

Intravenöse Infusion
Esnogutan kann als intravenöse Infusion verabreicht werden und muss in diesem Fall verdünnt werden. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren liegt die maximal zulässige Einzeldosis bei 20 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 1.000 mg Eisen nicht überschreiten. Bei Kindern im Alter von 1 bis 13 Jahren liegt die maximal zulässige Einzeldosis bei 15 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 750 mg Eisen nicht überschreiten.

Bei einer Infusion darf Esnogutan nur mit steriler 0,9%iger (m/V) Kochsalzlösung verdünnt werden, wie in Tabelle 3 gezeigt. Hinweis: Aus Stabilitätsgründen darf Esnogutan nicht auf Konzentrationen unter 2 mg Eisen/ml verdünnt werden (ohne Berücksichtigung des Dispersionsvolumens von Eisen(III)-Carboxymaltose). Weitere Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung finden Sie in Abschnitt 6.6.

Tabelle 3: Verdünnungsschema für Esnogutan bei intravenöser Infusion

Erforderliches Esnogutan-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 1.000 mg	250 ml	15 Minuten

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Esnogutan ist kontraindiziert bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Esnogutan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate.
- nicht durch Eisenmangel bedingter Anämie, z. B. bei sonstigen Formen der mikrozytären Anämie.
- Anhaltspunkten für eine Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen
Parenteral verabreichte Eisenpräparate können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerwiegende und potenziell tödlich verlaufende anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Injektionen 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.

Esnogutan 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 Esnogutan-Gabe 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 kardiopulmonalen Reanimation sowie zur Behandlung einer akuten anaphylaktischen Reaktion sollte verfügbar sein, einschließlich einer injizierbaren 1 : 1.000 Adrenalinlösung. Falls erforderlich, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antihistaminika und/ oder Kortikosteroiden erfolgen.

Hypophosphatämische Osteomalazie
Eine symptomatische Hypophosphatämie, die zu einer Osteomalazie und zu Brüchen führte und eine klinische Intervention einschließlich eines chirurgischen Eingriffs erforderte, wurde nach der Markteinführung beobachtet. Patienten sollten angewiesen werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie eine zunehmende Erschöpfung mit Myalgien oder Knochenschmerzen bei sich beobachten. Bei Patienten, die Mehrfachgaben in höherer Dosis oder eine Langzeitbehandlung erhalten, und bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für eine Hypophosphatämie ist eine Kontrolle des Serumphosphats angezeigt. Im Falle einer andauernden Hypophosphatämie sollte die Behandlung mit Eisen(III)-Carboxymaltose erneut überdacht werden.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion
Patienten mit Leberfunktionsstörungen darf parenterales Eisen nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken verabreicht werden. Die Verabreichung von parenteralem Eisen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, bei denen Eisenüberladung ein auslösender Faktor ist, und speziell bei *Porphyria cutanea tarda* (PCT), sollte vermieden werden. Zur Verhinderung einer Eisenüberladung wird eine sorgfältige Überwachung des Eisenstatus empfohlen.

Für hämodialysepflichtige Patienten mit chronischer Nierenkrankheit liegen keine Informationen zur Sicherheit von Einzeldosen über 200 mg vor.

Infektionen
Bei akuten oder chronischen Infektionen, Asthma, Ekzem oder atopischen Allergien darf parenterales Eisen nur mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Esnogutan bei Patienten mit fortbestehender Bakteriämie abzubrechen. Daher ist bei Patienten mit chronischen Infektionen eine Nutzen-Risiken-Abwägung unter Berücksichtigung der Suppression der Erythropoese erforderlich.

Extravasation
Bei der Verabreichung von Esnogutan ist Vorsicht geboten, um eine paravenöse Injektion zu vermeiden. Ein paravenöses Auslaufen von Esnogutan an der Verabreichungsstelle kann zu Hautreizungen und möglicherweise langanhaltenden braunen Verfärbungen an der Verabreichungsstelle führen. Im Fall eines paravenösen Auslaufens muss die Verabreichung von Esnogutan sofort abgebrochen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 4,23 mg Natrium pro ml unverdünnter Dispersion.

Durchstechflasche mit 2 ml Dispersion:
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Durchstechflasche mit 10 ml Dispersion:
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 46 mg Natrium pro Durchstechflasche, d.h., 2,3% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Durchstechflasche mit 20 ml Dispersion:
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 92 mg Natrium pro Durchstechflasche, d.h., 4,6% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Absorption von oral aufgenommenem Eisen ist bei gleichzeitiger Verabreichung von parenteralen Eisenpräparaten reduziert. Gegebenenfalls sollte daher vor Beginn einer oralen Eisentherapie ein Mindestabstand von 5 Tagen nach der letzten Verabreichung von Esnogutan eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen nur begrenzte Daten zu einer Anwendung von Eisen(III)-Carboxymaltose bei Schwangeren vor (siehe Abschnitt 5.1). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher vor Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich und Esnogutan sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich.

Im ersten Trimester einer Schwangerschaft auftretende Eisenmangelanämien können in vielen Fällen mit oral verabreichten Eisenpräparaten behandelt werden. Die Behandlung mit Esnogutan 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 lassen darauf schließen, dass das aus Eisen(III)-Carboxymaltose freigesetzte Eisen die Plazentaschranke überschreiten kann und die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft Auswirkungen auf die Skelettentwicklung des Feten haben kann (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Klinische Studien haben nur einen vernachlässigbar geringen (≤ 1%) Übertritt von Eisen aus Eisen(III)-Carboxymaltose in die Muttermilch ergeben. Die begrenzten Daten über stillende Mütter deuten darauf hin, dass ein Risiko durch Eisen(III)-Carboxymaltose für das gestillte Kind unwahrscheinlich ist.

Fertilität
Es gibt keine Daten über die Wirkung von Eisen(III)-Carboxymaltose auf die Fertilität des Menschen. In tierexperimentellen Studien hatte die Behandlung mit Eisen(III)-Carboxymaltose keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3.

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

Es ist unwahrscheinlich, dass Esnogutan einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgeführt, die im Rahmen von klinischen Studien, in denen > 9.000 Probanden (darunter > 100 Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren) Eisen(III)-Carboxymaltose erhielten, und im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung aufgetreten sind (weitere Details siehe Fußnoten).

Die am häufigsten berichtete UAW ist Übelkeit (trat bei 3,2% der Probanden auf), gefolgt von 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 schwerwiegendsten UAW waren anaphylaktische Reaktionen (selten); es wurden Todesfälle berichtet. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

Tabelle 4: Arzneimittelnebenwirkungen, die im Rahmen von klinischen Studien und der Erfahrung nach Markteinführung beobachtet wurden

Systemorganklasse	**Häufig (≥ 1/100, <1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, 1/1.000)**	**Häufigkeit nicht bekannt [(1)]**
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Anaphylaktische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophospha-tämie			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Dysgeusie, Parästhesie		Verlust des Bewusstseins[(1)]
Psychiatrische Erkrankungen			Angst[(2)]	
Herzerkrankungen		Tachykardie		Kounis-Syndrom[(1)]

Gefäßerkrankungen	Flush, Hypertonie	Hypotonie	Präsynkope[2], Phlebitis, Synkope[2]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Bronchospasmen[2]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz, Erbrechen, Verstopfung, Diarrhoe, Dyspepsie	Flatulenz	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag[3], Pruritus, Urtikaria, Erythem	Angioödem[2], Hautverfärbung an entfernter Stelle[2], Blässe[2]	Gesichtsödem[
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Rückenschmerzen, Muskelspasmen		Hypophospha-tämische Osteomalazie[1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektions-/ Infusionsstelle[4]	Fieber, Müdigkeit, Schüttelfrost, Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem, Unwohlsein	grippeähnliche Symptome (die innerhalb weniger Stunden oder mehrerer Tage einsetzen können)[2]	
Untersuchungen		Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Anstieg der Lactatdehydrogenase im Blut		

[1] UAW, die nur im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden; werden als selten eingeschätzt.
[2] UAW, die im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden, werden auch im klinischen Rahmen beobachtet.
[3] Beinhaltet die folgenden bevorzugten Begriffe: Ausschlag (gelegentlich auftretende Einzel-UAW) und erythematöser, generalisierter, makulöser, makulopapulöser, juckender Ausschlag (alle selten auftretende Einzel-UAW).
[4] Beinhaltet unter anderem die folgenden bevorzugten Begriffe: Schmerzen, Hämatom, Verfärbung, Extravasation, Irritation, Reaktionen an der Injektions-/ Infusionsstelle (alle gelegentlich auftretende Einzel-UAW) und Parästhesie an der Injektions-/Infusionsstelle (selten auftretende Einzel-UAW).

<u>Kinder und Jugendliche</u>

Das Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren war vergleichbar mit dem von Erwachsenen. 110 pädiatrische Patienten erhielten Eisen(III)-Carboxymaltose im Rahmen von 7 klinischen Studien. Es wurden keine schwerwiegenden UAW berichtet. Zu den nicht schwerwiegenden UAW gehörten Hypophosphatämie (n = 5), Urtikaria (n = 5), Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle (n = 4), Abdominalschmerz (n = 2), Flush (n = 2), Kopfschmerzen (n = 2), Fieber (n = 2), erhöhte Leberenzyme (n = 2) und Ausschlag (n = 2). Verstopfung, Gastritis, Hypertonie, Pruritus und Durst wurden nur einmal berichtet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Verabreichung von Esnogutan in Dosen, welche die zur Korrektur des Eisenmangels zum Zeitpunkt der Verabreichung benötigte Menge übersteigen, kann zur Kumulation von Eisen in den Eisenspeichern und damit schließlich zu Hämosiderose führen. Die Überwachung von Eisenparametern wie Serumferritin und Transferrinsättigung (TSAT) kann beim Erkennen einer Eisenanreicherung helfen. Wenn es zur Eisenkumulation gekommen ist, ist diese gemäß medizinischer Standardpraxis zu behandeln, z. B. kann die Anwendung eines Eisenkomplexbildners in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Esnogutan Dispersion zur Injektion/Infusion ist eine kolloidale Lösung des Eisenkomplexes Eisen(III)-Carboxymaltose .

Der Komplex wurde entwickelt, um auf kontrollierte Weise Eisen zuzuführen, das für die körpereigenen Eisentransport- und -lagerungsproteine verwendbar ist (Transferrin bzw. Ferritin).

24 Tage nach der Dosisgabe lag die von den roten Blutzellen verwendete Menge an ^{59}Fe aus radioaktiv markiertem Eisen(III)-Carboxymaltose bei Probanden mit Eisenmangel (ID)-Anämie im Bereich von 91% bis 99% und bei Probanden mit renaler Anämie von 61% bis 84%.

Eine Eisen(III)-Carboxymaltose-Behandlung führt zu einer Zunahme der Retikulozyten-Zahl, der Serumferritinspiegel und der Transferrinsättigung (TSAT) auf Werte innerhalb des Normbereichs.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eisen(III)-Carboxymaltose wurde in verschiedenen Therapiebereichen, bei denen zur Behebung eines Eisenmangels eine intravenöse Eisengabe nötig war, untersucht. Die Hauptstudien sind im Folgenden detaillierter beschrieben.

Kardiologie

Chronische Herzinsuffizienz
Die Studie CONFIRM-HF war eine doppelblinde, randomisierte, zweiarmige Studie, in der Eisen(III)-C arboxymaltose (n = 150) und ein Placebo (n = 151) über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen an Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz und Eisenmangel (ID) verglichen wurden. An Tag 1 und in Woche 6 (Korrekturphase) erhielten die Probanden entweder Eisen(III)-Carboxymaltose nach einem vereinfachten Dosierschema, das unter Berücksichtigung des Baseline-Hb-Werts und des Körpergewichts beim Screening ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2), das Placebo oder keine Dosis. In den Wochen 12, 24 und 36 (Erhaltungsphase) wurde den Probanden Eisen(III)-Carboxymaltose (500 mg Eisen) oder das Placebo verabreicht, sofern der Serumferritinspiegel bei < 100 ng/ml oder 100 bis 300 ng/ml und die Transferrinsättigung (TSAT) bei < 20% lag. Die Behandlungsvorteile von Eisen(III)-Carboxymaltose gegenüber dem Placebo zeigten sich beim primären Wirksamkeitsendpunkt, in den veränderten Ergebnissen des 6- Minuten-Gehtests (6MWT) von der Baseline bis Woche 24 (33 ± 11 Meter, p = 0,002). Dieser Effekt setzte sich während der Studie bis Woche 52 fort (36 ± 11 Meter, p < 0,001).

Die Studie EFFECT-HF war eine offene (mit verblindeter Endpunktauswertung), randomisierte, zweiarmige Studie, in der Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 86) und eine Standardbehandlung (n = 86) über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen an Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und Eisenmangel (ID) verglichen wurden. An Tag 1 und in Woche 6 (Korrekturphase) erhielten die Probanden entweder Eisen(III)-Carboxymaltose nach einem vereinfachten Dosierschema, das unter Berücksichtigung des Baseline-Hb-Werts und des Körpergewichts beim Screening ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2), oder die Standardbehandlung. In Woche 12 (Erhaltungsphase) wurde den Probanden Eisen(III)-Ccarboxymaltose (500 mg Eisen) oder die Standardbehandlung verabreicht, sofern der Serumferritinspiegel bei < 100 ng/ml oder 100 bis 300 ng/ml und die Transferrinsättigung (TSAT) bei < 20% lag. Die Behandlungsvorteile von Eisen(III)Carboxymaltose gegenüber der Standardbehandlung zeigten sich beim primären Wirksamkeitsendpunkt, in den veränderten Ergebnissen der gewichtsabhängigen Peak-VO_2 von der Baseline bis Woche 24 (KQ-Mittelwert 1,04 ± 0,44, p = 0,02).

Nephrologie

Hämodialysepflichtige chronische Nierenerkrankung
Die Studie VIT-IV-CL-015 war eine randomisierte Open-Label-Parallelgruppenstudie bei Probanden mit ID-Anämie, die sich einer Hämodialyse unterzogen. In der Studie wurde Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 97) mit Eisensucrose (n = 86) verglichen. Die Probanden erhielten 2 – 3-mal pro Woche Eisen(III)-Carboxymaltose oder Eisensucrose in Einzeldosen von 200 mg Eisen direkt in das Dialysegerät. Die Behandlung erfolgte so lange, bis die individuell berechnete kumulative Eisendosis erreicht war (durchschnittliche kumulative Eisendosis bei Eisen(III)-Carboxymaltose: 1.700 mg). Der

primäre Wirksamkeitsendpunkt war der prozentuale Anteil an Probanden, die 4 Wochen nach Baseline einen Hb-Anstieg von ≥ 1,0 g/dl erreichten. 4 Wochen nach Baseline zeigten 44,1 % ein Ansprechen auf die Eisen(III)-Carboxymaltose-Behandlung (d.h. einen Hb-Anstieg von ≥ 1,0 g/dl) im Vergleich zu 35,3% mit Eisensucrose (p = 0,2254).

Nicht-dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung
Die Studie 1VIT04004 war eine randomisierte aktiv-kontrollierte Open-Label-Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 147) vs. oral verabreichtem Eisen (n = 103) verglichen wurde. Probanden der Eisen(II)-Carboxymaltose-Gruppe erhielten zu Baseline 1.000 mg Eisen und an Tag 14 und Tag 28 500 mg Eisen, falls beim jeweiligen Besuch der TSAT-Wert < 30% und der Serumferritinwert < 500 ng/ml betrugen. Probanden im Arm mit oral verabreichtem Eisen erhielten von Baseline bis Tag 56 65 mg Eisen TID als Eisensulfat. Die Probanden wurden bis Tag 56 nachbeobachtet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der prozentuale Anteil an Probanden, die zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Baseline und Studienende oder zur Zeit der Intervention einen Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 1,0 g/dl erreichten. Dies wurde von 60,54% der Probanden, die Eisen(III)-Carboxymaltose erhielten, erreicht vs. 34,7% der Probanden in der Gruppe mit oral verabreichtem Eisen (p < 0,001). Die mittlere Veränderung des Hämoglobins bis Tag 56/Studienende betrug in der Eisen(III)-Carboxymaltose-Gruppe 1,0 g/dl und in der Gruppe mit oral verabreichtem Eisen 0,7 g/dl (p = 0,034; 95% CI: 0,0; 0,7).

<u>*Gastroenterologie*</u>

Entzündliche Darmerkrankung
Die Studie VIT-IV-CL-IV-008 war eine randomisierte Open-Label-Studie, in der die Wirksamkeit von Eisen(III)-Carboxymaltose vs. oral verabreichtem Eisensulfat zur Reduktion von ID-Anämie bei Probanden mit entzündlicher Darmerkrankung (IBD) verglichen wurde. Die Probanden erhielten entweder einmal wöchentlich Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 111) in Einzeldosen von bis zu 1.000 mg Eisen, bis die individuelle berechnete Eisendosis (nach der Ganzoni-Formel) erreicht war (mittlere kumulative Eisendosis: 1.490 mg), oder 12 Wochen lang 100 mg Eisen BID als Eisensulfat (n = 49). Probanden, die Eisen(III)-Carboxymaltose erhielten, zeigten von Baseline bis Woche 12 einen mittleren Hb-Anstieg von 3,83 g/dl, der gegenüber der 12-wöchigen zweimal täglichen Therapie mit Eisensulfat nicht unterlegen war (3,75 g/dl; p = 0,8016).

Die Studie FER-IBD-07-COR war eine randomisierte Open-Label-Studie, in der die Wirksamkeit von Eisen(III)-Carboxymaltose vs. Eisensucrose bei Probanden mit remittierender oder leichter IBD verglichen wurde. Probanden, die Eisen(III)-Carboxymaltose erhielten, wurden gemäß eines vereinfachten Dosierschemas anhand des Hb-Baselinewerts und des Körpergewichts dosiert (siehe Abschnitt 4.2) und erhielten Einzeldosen von bis zu 1.000 mg Eisen, während Probanden, die Eisensucrose erhielten, entsprechend individuell berechneter Eisendosierungen nach der Ganzoni-Formel dosiert wurden. Sie erhielten so lange Dosierungen von 200 mg Eisen, bis die kumulative Eisendosis erreicht war. Die Probanden wurden 12 Wochen lang nachbeobachtet. In Woche 12 zeigten 65,8% der Probanden, die Eisen(III)-Carboxymaltose erhielten (n = 240; mittlere kumulative Eisendosis: 1.414 mg), vs. 53,6%, die Eisensucrose erhielten (n = 235; mittlere kumulative Dosis 1.207 mg; p = 0,004), ein Ansprechen (definiert als Hb-Anstieg ≥ 2 g/dl). In Woche 12 erreichten 83,8% der mit Eisen(III)-Carboxymaltose behandelten Probanden vs. 75,9% der mit Eisensucrose behandelten Probanden einen Hb-Anstieg ≥ 2 g/dl oder hatten Hb-Werte, die sich innerhalb des Normalbereichs befanden (p = 0,019).

<u>*Frauengesundheit*</u>

Post partum
Die Studie VIT-IV-CL-009 war eine randomisierte, Open-Label-Nichtunterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit von Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 227) vs. Eisensulfat (n = 117) bei Frauen, die nach der Entbindung an Anämie litten, untersucht wurde. Die Probandinnen erhielten entweder Eisen(III)-Carboxymaltose in Einzeldosen von bis zu 1.000 mg Eisen, bis ihre individuell berechnete kumulative Eisendosis (nach der Ganzoni-Formel) erreicht war oder 12 Wochen lang 100 mg Eisen BID als oral verabreichtes Eisensulfat. Die Probandinnen wurden 12 Wochen lang nachbeobachtet. Die mittlere Veränderung des Hb-Werts von Baseline bis Woche 12 betrug in der Eisen(III)-Ccarboxymaltose-Gruppe 3,37 g/dl (n = 179; mittlere kumulative Eisendosis: 1.347 mg) vs. 3,29 g/dl in der Eisensulfatgruppe (n = 89). Die Nichtunterlegenheit zwischen den Behandlungen wurde somit nachgewiesen.

Schwangerschaft
Intravenöse Eisenpräparate sollten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist eindeutig erforderlich. Die Behandlung mit Eisen(III)-Carboxymaltose 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. Siehe Abschnitt 4.6.

Begrenzte Daten zu schwangeren Frauen liegen aus der Studie FER-ASAP-2009-01 vor, einer randomisierten Open-Label-Studie, in der Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 121) und orales Eisensulfat (n = 115) über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen an schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimester mit Eisenmangelanämie verglichen wurden. Die Probandinnen erhielten Eisen(III)-Carboxymaltose in kumulativen Dosen von 1000 mg oder 1500 mg Eisen (mittlere kumulative Dosis: 1029 mg Eisen) je nach Hb-Wert und Körpergewicht beim Screening, oder 100 mg Eisen in oraler Form zweimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Die Häufigkeit therapiebedingter unerwünschter Ereignisse war vergleichbar bei mit Eisen(III)-Carboxymaltose behandelten Frauen und Frauen, die mit oralem Eisen behandelt wurden (11,4% bei der Eisen(III)-Carboxymaltose-Gruppe; 15,3% bei der Gruppe mit oralem Eisen). Die am häufigsten berichteten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Kopfschmerzen. Die Apgar-Werte und Eisenparameter der Neugeborenen in den Behandlungsgruppen waren vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 14 Jahren wurden in 4 Studien aufgenommen, an denen Erwachsene teilnahmen. Darüber hinaus wurden pädiatrische Studien mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren mit Eisenmangelanämie durchgeführt. Die häufigsten Ätiologien für Eisenmangelanämie waren gastrointestinale Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankung, mit *Helicobacter pylori* assoziierte gastrointestinale Erkrankung, Zöliakie) und starke Uterusblutung.

In einer prospektiven pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Studie der Phase II (1VIT13036) wurden 35 Kinder mit einem Medianalter von 9,8 Jahren (Bereich: 1,5-17,5 Jahre) in 2 Kohorten mit aufeinanderfolgenden Dosen mit Eisen(III)-Carboxymaltose-Einzeldosen von 7,5 mg Eisen/kg Körpergewicht (n = 16) bzw. Eisen(III)-Ccarboxymaltose 15 mg Eisen/kg Körpergewicht (n = 19) behandelt; die maximal zulässige Eisendosis betrug 750 mg. Hb, Ferritin und TSAT erhöhten sich dosisabhängig. An Tag 35 nach der Injektion betrug der mittlere (SD) Hb-Anstieg 1,9 (1,38) g/dl bei einer Eisen(III)-Carboxymaltose-Gabe von 7,5 mg Eisen/kg und 2,8 (1,15) g/dl bei einer Eisen(III)-Carboxymaltose-Gabe von 15 mg Eisen/kg. Siehe auch Abschnitt 4.8.

In einer prospektiven, offenen Parallelgruppenstudie der Phase III (1VIT17044) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Eisen(III)-Carboxymaltose mit der oralen Eisentherapie verglichen. 40 Kinder mit einem Medianalter von 14,5 Jahren (Bereich: 1 bis 17 Jahre) wurden mit 2 Eisen(III)-Ccarboxymaltose-Dosen von 15 mg Eisen/kg Körpergewicht in einem Intervall von 7 Tagen (maximal zulässige Einzeldosis 750 mg) behandelt und 39 Kinder mit einem Medianalter von 14 Jahren (Bereich: 1 bis 17 Jahre) erhielten über einen Zeitraum von 28 Tagen orales Eisensulfat. Ein vergleichbarer Hb-Anstieg wurde sowohl nach der Behandlung mit Eisen(III)-Carboxymaltose als auch nach der Behandlung mit oralem Eisensulfat beobachtet. Der Hb-Anstieg an Tag 35 gegenüber dem Ausgangswert (KQ-Mittelwert [95% CI]) betrug 2,22 [1,69; 2,75] g/dl nach Eisen(III)-Carboxymaltose und 1,92 [1,43; 2,41] g/dl nach oralem Eisensulfat. Insgesamt erreichten 87,5% der Patienten der Gruppe mit intravenöser Eisengabe bis zum Studienende einen Hb-Anstieg von > 1 g/dl. Der Anstieg von Ferritin und TSAT, der als Maß für die Auffüllung der Eisenspeicher verwendet wurde, war nach der Eisen(III)-Carboxymaltose-Therapie höher als nach der oralen Eisensulfat-Therapie; der Anstieg von Ferritin an Tag 35 gegenüber dem Ausgangswert (KQ-Mittelwert [95% CI]) betrug 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml nach Eisen(III)-Carboxymaltose und 11,0 [15,62; 37,65] ng/ml nach oralem Eisensulfat. Der entsprechende Anstieg von TSAT betrug 24,3 [19,19, 29,41]% bzw. 8,7 [3,70;13,63]%. Siehe auch Abschnitt 4.8.

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) wurde nachgewiesen, dass ^{59}Fe und ^{52}Fe aus Eisen(III)-Carboxymaltose rasch aus dem Blut eliminiert, in das Knochenmark transportiert und in Leber und Milz gespeichert wurden.

Nach Verabreichung einer Einzeldosis Eisen(III)-Carboxymaltose von 100 bis 1.000 mg Eisen werden bei Probanden mit Eisenmangel maximale Gesamteisenspiegel im Serum von 37 µg/ml bis zu 333 µg/ml nach 15 Minuten bzw. 1,21 Stunden erreicht. Das Volumen des zentralen Kompartiments entspricht im Wesentlichen dem Plasmavolumen (ungefähr 3 Liter).

Elimination
Das injizierte oder infundierte Eisen wurde rasch aus dem Plasma eliminiert. Die terminale Halbwertszeit reichte von 7 bis 12 Stunden und die mittlere Verweildauer von 11 bis 18 Stunden. Die renale Elimination des Eisens war vernachlässigbar gering.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eisen(III)-Carboxymaltose bei einer Dosis von 15 mg Eisen/kg waren vergleichbar mit denen von erwachsenen Patienten mit Eisenmangel. Das Eisen im Serum war nach einer Einzeldosis 7,5 mg Eisen/kg bzw. 15 mg Eisen/kg proportional zur Dosis erhöht. Nach einer Einzeldosis Eisen(III)-Carboxymaltose von 15 mg Eisen/kg Körpergewicht (maximal 750 mg) wurde nach 1,12 Stunden ein durchschnittlicher maximaler Wert für Gesamteisen im Serum von 310 µg/ml gemessen. Die terminale Halbwertszeit betrug 9,8 Stunden und das anhand der populationsbezogenen pharmakokinetischen Analyse geschätzte Verteilungsvolumen betrug 0,42 bis 3,14 l. Mit modellbasieren Simulationen wurde ermittelt, dass die pädiatrischen Teilnehmer zu einer geringeren systemischen Exposition (geringere $AUC_{0\text{-}72\ h}$) als die Erwachsenen (Medianalter pro Altersgruppe: 3.340 µg × h/ml (1 bis 2 Jahre), 4.110 µg × h/ml (3 bis 12 Jahre), 4.740 µg × h/ml (13 bis 17 Jahre), 8.864 µg × h/ml (Erwachsene) tendierten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Präklinische Untersuchungen deuten darauf hin, dass das aus Eisen(III)-Carboxymaltose freigesetzte Eisen die Plazentaschranke überschreitet und in begrenzten, kontrollierten Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Kaninchen (ohne Eisenmangel) war Eisen(III)-Carboxymaltose mit geringfügigen Skelettanomalien beim Feten assoziiert. In einer Fertilitätsstudie bei Ratten wurden keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit männlicher oder weiblicher Tiere festgestellt. Zur Beurteilung des karzinogenen Potentials von Eisen(III)-Carboxymaltose wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt. Es gibt keine Anhaltspunkte für ein allergenes oder immunotoxisches Potenzial. Ein kontrollierter *in-vivo* Test zeigte keine Kreuzreaktivität von Eisen(III)-Carboxymaltose mit Anti-Dextran-Antikörpern. Nach intravenöser Verabreichung wurden keine lokalen Reizerscheinungen oder Unverträglichkeiten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid-Lösung (8 %) (zur Einstellung des pH-Werts)
Salzsäure 3,7 % (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Kompatibilität mit Behältnissen aus anderen Materialien als Polyethylen und Glas ist nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels im unversehrten Behältnis:
2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch der Durchstechflaschen:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, dass die Art des Anbruchs der Flaschen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließt. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Haltbarkeit nach Verdünnung mit steriler 0,9%iger (m/V) Natriumchloridlösung:
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde über 24 Stunden bei 15 bis 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerzeiten und Lagerbedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders und sollten im Normalfall 24 Stunden bei 15 bis 25 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 ºC lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Esnogutan wird geliefert als:
– 2 ml Dispersion mit 100 mg Eisen. Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einer Aluminiumkappe mit grünem Kunststoffdeckel. Erhältlich in Packungsgrößen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen.

– 10 ml Dispersion mit 500 mg Eisen. Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einer Aluminiumkappe mit violettem Kunststoffdeckel. Erhältlich in Packungsgrößen mit 1, 2 oder 5 Durchstechflaschen.

– 20 ml Dispersion mit 1.000 mg Eisen. Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Brombutylkautschuk) und einer Aluminiumkappe mit blauem Kunststoffdeckel. Erhältlich in einer Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind vor Gebrauch visuell auf Sedimente und Beschädigungen zu prüfen. Nur homogene, sedimentfreie Dispersionen sind zu verabreichen.

Jede Durchstechflasche Esnogutan ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Esnogutan 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 Abschnitt 4.2.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Day Zero ehf.
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

7009164.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION

[…]