

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferinject 50 mg Eisen/ml, Injektions- und Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml Lösung enthält 50 mg elementares, dreiwertiges Eisen als Eisencarboxymaltose.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg elementares, dreiwertiges Eisen als Eisencarboxymaltose.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 500 mg elementares, dreiwertiges Eisen als Eisencarboxymaltose.

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 1000 mg elementares, dreiwertiges Eisen als Eisencarboxymaltose.

Ein ml Lösung enthält bis zu 5,5 mg (0,24 mmol) Natrium, siehe Abschnitt 4.4. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- und Infusionslösung. Dunkelbraune, nicht durchsichtige, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ferinject ist indiziert zur Behandlung von Eisenmangelzuständen, wenn orale Eisenpräparate unwirksam sind oder nicht angewendet werden können. Die Diagnose eines Eisenmangels muss durch geeignete Laboruntersuchungen bestätigt sein.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

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

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

Dosierung

Die Dosierung von Ferinject 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 Ferinject wird anhand des Körpergewichts und Hämoglobin (Hb)-Spiegels des Patienten ermittelt. Zur Bestimmung des Eisenbedarfs sollte Tabelle 1 herangezogen werden.

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

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

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

Eine Einzeldosis Ferinject 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 Ferinject)

Die maximal empfohlene kumulative Dosis Ferinject beträgt 1.000 mg Eisen (20 ml Ferinject) pro Woche.

Schritt 3: Kontrollen nach Wiederauffüllung 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 Ferinject erneut kontrolliert werden, um ausreichend Zeit für Erythropoese und Eisenverwertung einzuräumen. Falls für den Patienten eine weitere Auffüllung der Eisenspeicher erforderlich ist, sollte der Eisenbedarf gemäß Tabelle 1 neu berechnet werden. (Siehe Abschnitt 5.1.)

Besondere Bevölkerungsgruppen – Patienten mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung

Bei Patienten mit hämodialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung darf eine ein-

mal täglich injizierte Höchstdosis von 200 mg Eisen nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ferinject wurde bei Kindern nicht untersucht und wird daher bei Kindern unter 14 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Ferinject darf nur intravenös verabreicht werden:

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

Ferinject darf nicht subkutan oder intramuskulär verabreicht werden.

Intravenöse Injektion

Ferinject kann als intravenöse Injektion unter Verwendung der unverdünnten Lösung verabreicht werden. Die maximal zulässige Einzeldosis liegt bei 15 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 1.000 mg Eisen nicht überschreiten. Die Verabreichungsraten entnehmen Sie Tabelle 2.

Intravenöse Infusion

Ferinject kann als intravenöse Infusion verabreicht werden und muss in diesem Fall verdünnt werden. Die maximal zulässige Einzeldosis liegt bei 20 mg Eisen/kg Körpergewicht, darf aber 1.000 mg Eisen nicht überschreiten.

Bei einer Infusion darf Ferinject nur mit steriler 0,9%iger (m/V) Kochsalzlösung verdünnt werden, wie in Tabelle 3 gezeigt. Hinweis: Aus Stabilitätsgründen darf Ferinject nicht auf Konzentrationen unter 2 mg Eisen/ml verdünnt werden (ohne Berücksichtigung des Lösungsvolumens von Eisencarboxymaltose).

Tabelle 1: Bestimmung des Eisenbedarfs

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

Tabelle 2: Verabreichungsraten für die intravenöse Injektion von Ferinject

Erforderliches Ferinject-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		

Tabelle 3: Verdünnungsschema für Ferinject bei intravenöser Infusion

Erforderliches Ferinject-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	–
> 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 Ferinject ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Ferinject 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/anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Injektionen parenteraler Eisenpräparate wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittelallergien, sowie bei solchen mit schwerem Asthma, Ekzem oder anderer atopischer Allergie in der Vorgeschichte. Bei Patienten mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus Erythematoses, rheumatoide Arthritis) besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei der parenteralen Anwendung von Eisenkomplex-Präparaten.

Ferinject 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 Ferinject-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 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.

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 Ferinject bei Patienten mit fortbestehender Bakteriämie abbrechen. Daher ist bei Patienten mit chronischen Infektionen eine Nutzen-Risiken-Abwägung unter Berücksichtigung der Suppression der Erythropoese erforderlich.

Extravasation

Bei der Verabreichung von Ferinject ist Vorsicht geboten, um eine paravenöse Injektion zu vermeiden. Ein paravenöses Auslaufen von Ferinject an der Injektionsstelle kann zu Hautreizungen und möglicherweise langanhaltenden braunen Verfärbungen an der Injektionsstelle führen.

Bestandteile

Ein ml unverdünntes Ferinject enthält bis zu 0,24 mmol (5,5 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ferinject bei Kindern wurde bisher nicht untersucht.

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 Gabe von Ferinject eingehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zu einer Anwendung von Ferinject bei Schwangeren vor (siehe Abschnitt 5.1). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher vor Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich und Ferinject 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 Ferinject 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 lassen darauf schließen, dass das aus Ferinject 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 ($\leq 1\%$) Übertritt von Eisen von Ferinject in die Muttermilch ergeben. Die begrenzten Daten über stillende Mütter deuten darauf hin, dass ein Risiko durch Ferinject für das gestillte Kind unwahrscheinlich ist.

Fertilität

Es gibt keine Daten über die Wirkung von Ferinject auf die Fertilität des Menschen. In tierexperimentellen Studien hatte die Behandlung mit Ferinject 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 Ferinject einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

In Tabelle 4 auf Seite 3 sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgeführt, die im Rahmen von klinischen Studien, in denen 7.391 Probanden Ferinject erhielten, und im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung aufgetreten sind (weitere Details siehe Fußnoten).

Die am häufigsten berichtete UAW ist Übelkeit (trat bei 2,9 % 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. In klinischen Studien wurden die niedrigsten Serumphosphorspiegel nach ca. 2 Wochen erreicht. 4 bis 12 Wochen nach der Ferinject-Behandlung kehrten die Werte wieder in den Bereich der Baselinewerte zurück. Die schwerwiegendsten UAW sind anaphylaktoide Reaktionen (selten).

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

Die Verabreichung von Ferinject 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 Häm siderose führen. Die Überwachung von Eisenparametern wie Serumferritin und Transferrinsättigung kann

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)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	anaphylaktoider Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Parästhesie, Dysgeusie	Verlust des Bewusstseins ⁽¹⁾
Psychiatrische Erkrankungen			Angst ⁽²⁾
Herzerkrankungen		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen	Flush, Hypertonie	Hypotonie	Phlebitis, Synkope ⁽²⁾ , Präsynkope ⁽²⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Bronchospasmen ⁽²⁾
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Verstopfung, Diarrhoe	Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Urtikaria, Erythem, Ausschlag ⁽³⁾	Angioödem ⁽²⁾ , Blässe ⁽²⁾ und Gesichtsoedem ⁽¹⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie, Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Muskelspasmen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle ⁽⁴⁾	Fieber, Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb, peripheres Ödem, Schüttelfrost	Unwohlsein, grippeähnliche Erkrankungen ⁽²⁾
Untersuchungen		Vorübergehender Abfall der Serumphosphatspiegel, Anstieg der Alanin-Aminotransferase, Anstieg der Aspartat-aminotransferase, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase, Anstieg der Lactatdehydrogenase im Blut, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	

¹ UAW, die nur im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung berichtet wurden.

² UAW, die im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung berichtet und auch im klinischen Rahmen beobachtet wurden.

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 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).

Anmerkung: UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung.

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: Dreiwertiges Eisen, Parenteralia, ATC-Code: B03A C01

Ferinject Injektions-/Infusionslösung ist eine kolloidale Lösung des Eisencarboxymaltose-Eisenkomplexes.

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 ⁵⁹Fe aus radioaktiv markiertem Ferinject bei Probanden mit Eisenmangel (ID)-Anämie im

Bereich von 91 % bis 99 % und bei Probanden mit renaler Anämie von 61 % bis 84 %. Bei Patienten mit ID-Anämie führte eine Ferinject-Behandlung zu einer Zunahme der Retikulozyten-Zahl und der Serumferritin- spiegel auf Werte innerhalb des Normbereichs.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ferinject 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 Ferinject (n = 150) und ein Placebo (n = 151) über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen an Probanden mit chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und Eisenmangel (ID) verglichen wurden. An Tag 1 und in Woche 6 (Korrekturphase) erhielten die Probanden entweder Ferinject 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 Ferinject (500 mg Eisen) oder das Placebo verabreicht, sofern der Serumferritin-Spiegel bei < 100 ng/ml oder 100–299 ng/ml und die Transferrinsättigung (TSAT) bei < 20 % lag, oder keine Dosis. Die Behandlungsvorteile von Ferinject gegenüber dem Placebo zeigten sich beim primären Wirksamkeitse-ndpunkt, in den veränderten Ergebnissen des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) von der Baseline bis Woche 24 (p = 0,002). Dieser Effekt setzte sich während der Studie bis Woche 52 fort (p < 0,001).

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 Ferinject (n = 97) mit Eisensucrose

(n = 86) verglichen. Die Probanden erhielten 2–3-mal pro Woche Ferinject 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 Ferinject: 1.700 mg). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der prozentuale Anteil an Probanden, die 4 Wochen nach Baseline einen Hb-Anstieg von $\geq 1,0$ g/dl erreichten. 4 Wochen nach Baseline zeigten 44,1% ein Ansprechen auf die Ferinject-Behandlung (d. h. einen Hb-Anstieg von $\geq 1,0$ 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 Ferinject (n = 147) vs. oral verabreichtem Eisen (n = 103) verglichen wurde. Probanden der Ferinject-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 betrug. 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 $\geq 1,0$ g/dl erreichten. Dies wurde von 60,54% der Probanden, die Ferinject 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 Ferinject-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).

Gastroenterologie

Entzündliche Darmerkrankung

Die Studie VIT-IV-CL-IV-008 war eine randomisierte Open-Label-Studie, in der die Wirksamkeit von Ferinject vs. oral verabreichtem Eisensulfat zur Reduktion von ID-Anämie bei Probanden mit entzündlicher Darmerkrankung (IBD) verglichen wurde. Die Probanden erhielten entweder einmal wöchentlich Ferinject (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 Ferinject 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 Ferinject vs. Eisensucrose bei Probanden mit remittierender oder leichter IBD verglichen wurde. Probanden, die Ferinject 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 Ferinject 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 Ferinject behandelten Probanden vs. 75,9% der mit Eisensucrose behandelten Probanden erreichten einen Hb-Anstieg ≥ 2 g/dl oder hatten Hb-Werte, die sich innerhalb des Normalbereichs befanden ($p = 0,019$).

Frauengesundheit

Post partum

Die Studie VIT-IV-CL-009 war eine randomisierte, Open-Label-Nichtunterlegenheitsstudie, in der die Wirksamkeit von Ferinject (n = 227) vs. Eisensulfat (n = 117) bei Frauen, die nach der Entbindung an Anämie litten, untersucht wurde. Die Probandinnen erhielten entweder Ferinject 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 Ferinject-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 Ferinject 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 Ferinject (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 Ferinject 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 Ferinject behandelten Frauen und Frauen, die mit oralem Eisen behandelt wurden (11,4% bei der Ferinject-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.

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

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

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

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.

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 Ferinject freigesetzte Eisen die Plazentaschranke überschreitet und in begrenzten, kontrollierten Mengen in die Muttermilch ausgeschieden wird. In Studien zur Fortpflanzungstoxizität an Kaninchen (ohne Eisenmangel) war Ferinject 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 Ferinject 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 Ferinject mit Anti-Dextran-Antikörpern. Nach intravenöser Verabreichung wurden keine lokalen Reizerscheinungen oder Unverträglichkeiten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Salzsäure (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:

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch der Durchstechflaschen:

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollen Präparate für die parenterale Verabreichung sofort verwendet werden.

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

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollen Präparate für die parenterale Verabreichung nach Verdünnung mit steriler 0,9%iger (m/V) Natriumchloridlösung sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ferinject wird in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Bromobutylkautschuk) und Aluminiumbördelkappe wie folgt angeboten:

2 ml Lösung, entsprechend 100 mg elementarem Eisen. Erhältlich in Packungsgrößen mit 1, 2 und 5 Durchstechflaschen.

10 ml Lösung, entsprechend 500 mg elementarem Eisen. Erhältlich in Packungsgrößen mit 1, 2 und 5 Durchstechflaschen.

20 ml Lösung, entsprechend 1000 mg elementarem Eisen. 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 Lösungen sind zu verabreichen.

Jede Durchstechflasche Ferinject ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmate-

rial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Ferinject 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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankreich

Mitvertreiber

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

66227.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
20. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
18. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2017.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt