1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Feraccru 30 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 30 mg Eisen (als Eisen(III)-Maltol).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Jede Kapsel enthält 91,5 mg Lactose-Monohydrat, 0,3 mg Allurarot (E129) und 0,1 mg Gelborange S (E 110).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln.

Rote Kapsel mit "30" bedruckt, (19 mm lang x 7 mm Durchmesser).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Feraccru wird angewendet zur Behandlung des Eisenmangels bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter
Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich (morgens und abends) eine Kapsel auf nüchternen Magen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Behandlungsdauer hängt von der Schwere des Eisenmangels ab; im Allgemeinen ist jedoch eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen erforderlich. Es wird empfohlen, die Behandlung unter Überwachung entsprechender Laborparameter so lange fortzusetzen, wie dies notwendig ist, um die Eisenspeicher des Körpers wieder aufzufüllen.

Ältere Patienten und Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung
Bei älteren Patienten oder Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m^2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es liegen keine klinischen Daten zur Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und/oder Nierenfunktionsstörung (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) vor.

Kinder und Jugendliche
Zurzeit vorliegende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Kinder und Jugendliche werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.
Bei Kindern unter 12 Jahren darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden, da die Kapseln keine angemessene Dosierung ermöglichen (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten unzerkaut auf nüchternen Magen (mit einem halben Glas Wasser) eingenommen werden, da die Resorption von Eisen vermindert ist, wenn sie zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hämochromatose und sonstige Eisenüberladungssyndrome.
- Patienten, die wiederholt Bluttransfusionen erhalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Diagnose eines Eisenmangels oder einer Eisenmangelanämie soll anhand von Blutuntersuchungen gestellt werden. Es ist wichtig, die Ursache des Eisenmangels zu untersuchen und andere Ursachen für die Anämie als Eisenmangel auszuschließen (z. B. Magenerosionen, Kolonkarzinom).

Feraccru ist nicht zur Anwendung bei Patienten im akuten Schub einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) oder bei CED-Patienten mit einem Hämoglobinwert (Hb) unter 9,5 g/dl empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Eisen(III)-Maltol mit intravenösem Eisen, Dimercaprol, Chloramphenicol oder Methyldopa ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose: Patienten mit den seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält außerdem Allurarot AC (E 129) und Gelborange S (E 110): Diese können allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Eisen(III)-Maltol durchgeführt. Ausgehend von einer *In-vitro*-Studie wird Maltol durch UGT1A6 glukuronisiert (siehe Abschnitt 5.2).

Es wurde gezeigt, dass Nahrung die Aufnahme von Feraccru hemmt: Das Arzneimittel sollte auf nüchternen Magen eingenommenwerden (siehe Abschnitt 4.2).

Intravenöse Verabreichung von Eisensalzen
Die gleichzeitige Verabreichung von Feraccru und intravenösem Eisen sollte vermieden werden, da diese Kombination aufgrund der schnellen Freisetzung von Eisen infolge der durch das intravenöse Eisen verursachten Transferrinsättigung zu Hypotonie oder sogar zum Kollaps führen kann.

Arzneimittel, die die Resorption und Verteilung von in Feraccru enthaltenem Eisen beeinträchtigen können
Die Resorption von oral verabreichtem Eisen kann durch Calcium- und Magnesiumsalze (wie z. B. Magnesiumtrisilikat) vermindert werden. Die Gabe von Eisenpräparaten und diesen Verbindungen sollte in einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen.

Auswirkungen von Feraccru auf die Resorption anderer Arzneimittel
Es ist bekannt, dass oral verabreichtes Eisen die Resorption von Penicillamin, Bisphosphonaten, Ciprofloxacin, Entacapon, Levodopa, Levofloxacin, Levothyroxin (Thyroxin), Moxifloxacin, Mycophenolat, Norfloxacin und Ofloxacin vermindert. Der zeitliche Abstand zwischen der Einnahme von diesen Arzneimitteln und Feraccru sollte mindestens 2 Stunden betragen.

Wenn orales Eisen zusammen mit Tetracyclin verabreicht wird, kann sowohl die Resorption von Eisen als auch die Resorption des Antibiotikums vermindert sein. Die Gabe von Eisenpräparaten und Tetracyclinen sollte in einem zeitlichen Abstand von 2 bis 3 Stunden erfolgen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung von Eisen und Dimercaprol ist nephrotoxisch (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Chloramphenicol verlangsamt die Plasma-Eisen-Clearance, vermindert den Eiseneinbau in die Erythrozyten und stört die Erythropoese (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Eisen und Methyldopa kann der hypotensiven Wirkung von Methyldopa entgegenwirken (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Aus begrenzten Datenmengen zur oralen Anwendung von Eisen(III)-Maltol bei Schwangeren ergaben sich keine Hinweise auf eine Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität. Die systemische Exposition gegenüber dem intakten Eisen(III)-Maltol-Komplex ist zu vernachlässigen. Falls notwendig kann eine Anwendung von Feraccru während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit
Eisen(III)-Maltol zeigte keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder von behandelten Müttern. Eisen(III)-Maltol ist systemisch nicht verfügbar; es ist daher unwahrscheinlich, dass es in die Muttermilch übergeht. Ferracru kann während der Stillzeit bei klinischem Bedarf angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Eisen(III)-Maltol auf die humane Fertilität vor. Es werden keine Auswirkungen auf die Fertilität erwartet, da die systemische Exposition gegenüber Eisen(III)-Maltol zu vernachlässigen ist.

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

Feraccru hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Beschwerden (Bauchschmerzen [8 %], Flatulenz [4 %], Obstipation [4 %], abdominale Beschwerden [2 %]/aufgetriebener Bauch [2 %] und Diarrhö [3 %]); diese waren meist von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad. Zu den gemeldeten schweren Nebenwirkungen zählten Bauchschmerzen [4 %], Obstipation [0,9 %] und Diarrhö [0,9 %].

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
In Tabelle 1 sind alle Nebenwirkungen aufgeführt, die bisher in klinischen Studien mit Feraccru auftraten.
Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 1: Während der bisher durchgeführten klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen (einschließlich Oberbauchschmerzen) Flatulenz Verstopfung Abdominale Beschwerden / aufgetriebener Bauch Durchfall Stuhlverfärbung Übelkeit	Bakterielle Überwucherung des Dünndarms Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenksteifigkeit Schmerzen in den Gliedmaßen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Durst
Untersuchungen		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht

Kinder und Jugendliche
Das Sicherheitsprofil von Eisen(III)-Maltol bei pädiatrischen Patienten wurde in zwei offenen, randomisierten Studien, eine Phase-I- und eine Phase-III-Studie, bewertet (siehe Abschnitt 5.1). In die Phase-I-Studie wurden 37 Patienten im Alter von 10 bis < 18 Jahren aufgenommen, die Eisen(III)-Maltol-Kapseln erhielten. In die Phase-III-Studie wurden 31 Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren aufgenommen, die eine orale Eisen(III)-Maltol-Suspension erhielten. Insgesamt stimmt das in diesen beiden Studien berichtete Sicherheitsprofil mit dem bei erwachsenen Patienten mit Eisenmangel berichteten Sicherheitsprofil überein.

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: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Eisenüberdosierung ist gefährlich, kann bei Kindern, Säuglingen und Kleinkindern lebensbedrohlich sein und bedarf sofortiger Behandlung.

Symptome einer Eisenüberdosierung
Frühe Anzeichen und Symptome sind unter anderem Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhö. Das Erbrochene und der Stuhl können eine graue oder schwarze Färbung aufweisen. In leichten Fällen bessern sich die frühen Symptome; in schwereren Fällen können jedoch Anzeichen von Hypoperfusion (kalte Extremitäten und Hypotonie), metabolischer Azidose und systemischer Toxizität auftreten. In schwerwiegenden Fällen können erneut Erbrechen und gastrointestinale Blutungen bis zu 12 Stunden nach der Einnahme auftreten. Hypovolämie oder direkte Kardiotoxizität können in einem Schock resultieren. In diesem Stadium weist der Patient Merkmale einer hepatozellulären Nekrose auf, mit Gelbsucht, Blutungen, Hypoglykämie, Enzephalopathie und metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke. Eine schlechte Gewebedurchblutung kann zu Nierenversagen führen. In seltenen Fällen können Vernarbungen im Magen, die zu einer Verengung oder einer Pylorusstenose führen (jeweils einzeln oder in Kombination), 2-5 Wochen nach der Einnahme eine partielle oder vollständige Darmobstruktion verursachen.

Die Einnahme von 20 mg/kg elementarem Eisen ist potenziell toxisch, und die Einnahme von 200-250 mg/kg ist potenziell tödlich. Es existiert keine einzelne Untersuchungsmethode, die für sich alleine eine vollumfänglich zufriedenstellende Untersuchung ermöglicht – es müssen klinische Merkmale ebenso wie Laboranalysen berücksichtigt werden. Der aussagekräftigste Labormesswert zur Bestimmung der Schwere ist der Eisenspiegel im Serum ca. 4 Stunden nach der Einnahme.

Behandlung
Es sollten unterstützende und symptomatische Maßnahmen entsprechend der etablierten medizinischen Standardversorgung ergriffen werden. Die Anwendung von Deferoxamin sollte in Erwägung gezogen werden: Nähere Informationen sind der vom Hersteller bereitgestellten Produktinformation zu entnehmen. Durch Hämodialyse wird Eisen nicht effektiv entfernt; das Verfahren sollte jedoch als unterstützende Maßnahme bei akutem Nierenversagen in Erwägung gezogen werden, da dadurch die Entfernung des Deferoxamin-Eisenkomplexes unterstützt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, Eisen(III)-haltiges Präparat zum Einnehmen, ATC-Code: B03AB10.

Wirkmechanismus
Eisen(III)-Maltol enthält Eisen in einem stabilen Eisen(III)-Zustand als Komplex mit einem Trimaltol-Liganden. Der Komplex dient der kontrollierten Bereitstellung von verwertbarem Eisen zur Aufnahme über die Darmwand und zur Bindung an die Transport- und Speicherproteine im Körper (Transferrin bzw. Ferritin). Bei der Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt findet die Dissoziation des Komplexes statt, und der Komplex selbst tritt nicht in den systemischen Kreislauf ein.

Klinische Wirksamkeit

Erwachsene
CED-Studien
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eisen(III)-Maltol bei der Behandlung von Eisenmangelanämie wurde an 128 Patienten (im Alter von 18-76 Jahren; 45 Männer und 83 Frauen) mit inaktiver bis leicht aktiver CED (58 Patienten mit Colitis ulcerosa [UC] und 70 Patienten mit Morbus Crohn [MC]) und Baseline-Hb-Konzentrationen zwischen 9,5 g/dl und 12 g/dl bei Frauen bzw. 13 g/dl bei Männern untersucht. Die Patienten wurden in eine kombinierte, randomisierte, Placebo kontrollierte klinischen Studie (AEGIS 1/2) aufgenommen. 69 % der Patienten mit UC hatten einen SCCAI-Score von ≤ 2, während 31 % einen SCCAI-Score von 3 aufwiesen. 83 % der Patienten mit MC hatten einen CDAI-Score von < 150, während 17 % einen CDAI-Score von > 150-220 aufwiesen. Alle Patienten hatten eine vorherige Behandlung mit einem Eisen(II)-Produkt zum Einnehmen (oral ferrous product; OFP) abgebrochen: Über 60 % der Studienteilnehmer brachen die Einnahme vorheriger OFPs aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen ab. Die mediane Zeit seit der letzten OFP-Dosis betrug 22 Monate in der mit dem Prüfpräparat behandelten Gruppe und 17 Monate im Placebo-Studienarm. Bei 52 % der Patienten in AEGIS 1 und 33 % in AEGIS 2 war in den vorangegangenen 6 Monaten ein Entzündungsschub aufgetreten. Die mediane (Min-Max) Zeit seit dem letzten Entzündungsschub betrug ca. 7 Monate (0,0-450 Monate). Den Studienteilnehmern wurde nach Randomisierung entweder zweimal täglich 30 mg Eisen(III)-Maltol oder ein angepasstes Placebo-Kontrollpräparat über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. Der Unterschied bei der Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert betrug in Woche 12 bei Eisen(III)-Maltol im Vergleich zu Placebo 2,25 g/dl (p < 0,0001). Nach Abschluss der 12-wöchigen placebokontrollierten Phase der Studien wurden alle Studienteilnehmer für weitere 52 Wochen auf eine unverblindete Behandlung mit zweimal täglich 30 mg Eisen(III)-Maltol umgestellt.

Die Ergebnisse in Bezug auf die weiteren Hauptwirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der weiteren Hauptwirksamkeitsendpunkte (AEGIS 1/2)

Endpunkt	Mittlere Veränderung des Hb (g/dl) gegenüber Baseline* in Woche 4 (SE)	Mittlere Veränderung des Hb (g/dl) gegenüber Baseline* in Woche 8 (SE)	Anteil der Teilnehmer, die in Woche 12 einen normalisierten Hb erreichten (%)	Anteil der Teilnehmer, die in Woche 12 eine Veränderung des Hb von ≥ 1 g/dl erreichten (%)	Anteil der Teilnehmer, die in Woche 12 eine Veränderung des Hb von ≥ 2 g/dl erreichten (%)
Eisen(III)-Maltol (N = 64)	1,06 (0,08)***	1,79 (0,11)***	66	78	56
Placebo (N = 64)	0,02 (0,08)	0,06 (0,11)	12	11	0

* mittleres Baseline-Hb (SE): Eisen(III)-Maltol 11,0 (1,027) g/dl, Placebo 11,1 (0,851) g/dl; ***p < 0,0001 im Vergleich zur Placebogruppe;

Bei 90 % bzw. 69 % der Teilnehmer in den Untergruppen mit Colitis ulcerosa (N = 29) und Morbus Crohn (N = 35) wurde in Woche 12 eine Erhöhung des Hb um ≥ 1 g/dl erreicht. Bei 62 % bzw. 51 % der Teilnehmer in den Untergruppen mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn wurde in Woche 12 eine Erhöhung des Hb um ≥ 2 g/dl erreicht. Zudem wurde in beiden Studien nachgewiesen, dass der Eisenmangel durch eine Erhöhung des Ferritinspiegels korrigiert wird. Der mittlere Ferritinspiegel (µg/l) von mit Eisen(III)-Maltol behandelten Studienteilnehmern verbesserte sich kontinuierlich gegenüber Baseline (Durchschnitt 8,6 µg/l [SD 6,77]) bis Woche 12 (Durchschnitt 26,0 µg/l [SD 30,57]), was eine mittlere Gesamtveränderung von 17,4 µg/l bedeutet. Der Ferritinspiegel stieg im Verlauf der langfristigen Behandlung mit Eisen(III)-Maltol weiter an (Durchschnitt 68,9 µg/l [SD 96,24] in Woche 64; eine mittlere Gesamtveränderung von 60,3 µg/l).

Studie zu chronischer Niereninsuffizienz (CKD)
Die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von Eisen(III)-Maltol zur Behandlung von Eisenmangelanämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) wurde im Rahmen einer randomisierten,

placebokontrollierten, klinischen Phase-III-Studie (AEGIS-CKD) untersucht. Über einen 16-wöchigen Behandlungsabschnitt wurden 167 Patienten (Altersspanne 30–90 Jahre; 50 männliche und 117 weibliche Patienten) mit einer eGFR von ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 und < 60 ml/min/1,73m^2 und einem Baseline-Hb von ≥ 8,0 g/dl und < 11,0 g/dl sowie Ferritin < 250 ng/ml bei einer Transferrinsättigung (TSAT) von < 25 % oder Ferritin < 500 ng/ml bei einer TSAT von <15 % in randomisierter Weise im Verhältnis 2 : 1 der Gabe von entweder Eisen(III)-Maltol 30 mg Kapseln zweimal täglich oder Placebo zweimal täglich zugewiesen. Hierauf folgte ein offener Behandlungsabschnitt, der bis zu 36 Wochen einer Behandlung mit Eisen(III)-Maltol alleine umfasste.

Im Vergleich mit Placebo führte die Gabe von Eisen(III)-Maltol zu einem klinisch und statistisch signifikanten Anstieg des Hb-Werts während des 16-wöchigen doppelblinden Behandlungsabschnitts. Die Veränderung des Werts der mittleren kleinsten Quadrate (least square mean, LSM) der Hb-Konzentration zwischen Baseline und Woche 16 betrug 0,50 g/dl in der Eisen-Maltol-Gruppe und -0,02 g/dl in der Placebogruppe, mit einem statistisch signifikanten LSM-Unterschied von 0,52 (p = 0,0149).

Die LSM-Veränderung der Ferritinkonzentration zwischen Baseline und Woche 16 mittels Last-Observation-Carried-Forward-Methode (LOCF) betrug 25,42 µg/l in der Eisen(III)-Maltol-Gruppe und -7,23 µg/l in der Placebogruppe, mit einem statistisch signifikanten LSM-Unterschied von 32,65 (p = 0,0007).

Kinder und Jugendliche
Zwei klinische Studien (eine Phase-I- und eine Phase-III-Studie) liefern Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Eisen(III)-Maltol bei Kindern und Jugendlichen (siehe auch Abschnitte 4.8).

In der randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie erhielten Patienten mit Eisenmangelanämie im Alter von 2 bis < 18 Jahren Eisen(III)-Maltol als Suspension zum Einnehmen in altersabhängiger Dosierung (Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren: 15 mg pro Dosis; Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren: 30 mg pro Dosis) oder Eisensulfat als Lösung zum Einnehmen (3 mg/kg/Dosis), beide zweimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht.
Die Wirksamkeitsendpunkte der Studie waren die Veränderungen von Standard-Eisenmarkern ab Baseline bis Woche 12. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Hb in Woche 12. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren Veränderungen von Serum-Ferritin, Serum-Eisen- und Transferrinsättigung (TSAT) in Woche 12.

Die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahren

Endpunkt	Eisen(III)-Maltol (N = 31)
Hb-Konzentrationen (g/dl)	
Baseline	10,54 ± 1,096
Veränderung ab Baseline bis Woche 12	1,25 ± 1,389
Ferritin (µg/l)	
Baseline	12,7 ± 10,69
Veränderung ab Baseline bis Woche 12	8,1 ± 11,06
Eisen im Serum (µmol/l)	
Baseline	6,81 ± 5,162
Veränderung ab Baseline bis Woche 12	5,77 ± 8,518
Transferrinsättigung (%)	
Baseline	8,4 ± 7,60
Veränderung ab Baseline bis Woche 12	7,7 ± 10,14

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Elimination
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eisen(III)-Maltol wurden anhand der Messung der Maltol- und Maltolglucuronid-Konzentrationen im Plasma und im Urin untersucht, zusammen mit Serum-Eisenparametern nach Einmalgabe und im Steady-State (nach 1 Woche), und zwar bei 24 Studienteilnehmern mit Eisenmangel, die per Randomisierung zweimal täglich zu 30 mg, 60 mg oder 90 mg Eisen(III)-Maltol zugeteilt wurden. Blut- und Urinproben wurden auf Maltol und Maltolglucuronid hin untersucht. Serumproben wurden bezüglich der Eisenparameter untersucht.

Die Maltolkonzentration im Plasma war nur vorübergehend zu messen, mit einer AUC_{0-t} zwischen 0,022 h*µg/ml und 0,205 h*µg/ml in allen Dosisschemata und an beiden Studientagen. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Maltol durch UGT1A6 und Sulfatierung metabolisiert wird. Es ist nicht bekannt, ob Arzneimittel mit Hemmwirkung auf UGT-Enzyme das Potenzial zur Erhöhung der Maltolkonzentration haben (siehe Abschnitt 4.5). Das Maltol wurde schnell zu Maltolglucuronid metabolisiert (AUC_{0-t} zwischen 9,83 h*µg/ml und 30,9h*µg/ml in allen Dosisschemata). Die Maltol- und Maltolglucuronid-Höchstkonzentrationen wurden 1 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme von Eisen(III)-Maltol erreicht. Die Exposition gegenüber Maltolglucuronid erhöhte sich (über den Dosierungsbereich von 2 x 30 mg bis 2 x 90 mg Eisen(III)-Maltol) proportional zur Dosis, und nach 7-tägiger Behandlung mit Eisen(III)-Maltol wurde keine signifikante Akkumulation der beiden Substanzen beobachtet. Im Durchschnitt wurden zwischen 39,8 % und 60,0 % des gesamten eingenommenen Maltols als Maltolglucuronid ausgeschieden. Die Höchstwerte bei Transferrinsättigung (TSAT) und Gesamteisenkonzentration im Serum wurden 1,5 bis 3 Stunden nach der Einnahme von Eisen(III)-Maltol erreicht. Die Gesamteisenkonzentrationen im Serum und die TSAT-Werte stiegen im Allgemeinen mit höheren Eisen(III)-Maltol-Dosen an. Die Profile der TSAT und der Gesamteisenkonzentration im Serum waren zwischen Tag 1 und Tag 8 vergleichbar.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eisen(III)-Maltol wurden außerdem im Steady-State bei 15 Studienteilnehmern untersucht, die bereits an der oben beschriebenen Studie AEGIS 1/2 teilnahmen und seit mindestens 7 Tagen in der unverblindeten Behandlungsphase waren (zweimal täglich 30 mg Eisen(III)-Maltol). Die Maltolkonzentration im Plasma war nur vorübergehend messbar, mit einer Halbwertszeit von 0,7 Stunden und einer C_{max} von 67,3 ng/ml ± 28,3 ng/ml. Das Maltol schien schnell zu Maltolglucuronid metabolisiert zu werden (C_{max} = 4677 ± 1613 ng/ml). Die Maltol- und Maltolglucuronid-Höchstkonzentrationen wurden ca. 1 Stunde nach der Einnahme von Eisen(III)-Maltol erreicht. Die höchsten Gesamteisenkonzentrationen im Serum wurden 1-2 Stunden nach der Einnahme gemessen. Die pharmakokinetischen Profile von Maltol/Maltolglucuronid und der Eisenparameter waren voneinander unabhängig.

Der Einfluss von Nahrung auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Eisen(III)-Maltol-Kapseln (30 mg) wurde in einer offenen, randomisierten Cross-over-Studie der Phase I an gesunden Erwachsenen untersucht. Der Verzehr einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt und hohem Kaloriengehalt vor der Verabreichung von Eisen(III)-Maltol-Kapseln verringerte die C_{max} (korrigierter mittlerer Baseline-Wert: 44,47 ± 73,06 ng/ml nicht nüchtern versus 89,94 ± 50,99 ng/ml nüchtern) und die AUC_{last} (korrigierter mittlerer Baseline-Wert: 3697,5 ± 5587,7 h·ng/ml nicht nüchtern versus 6520,3 ± 4449,8 h·ng/ml nüchtern) und erhöhte den T_{max} (Durchschnittswerte: 7,4 ± 9,2 Stunden nicht nüchtern versus 3,7 ± 4,1 Stunden nüchtern) des Serumeisenspiegels. Die Nahrungsaufnahme beeinflusste die Absorption und Gesamtexposition von Serum-Eisen im Zeitverlauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eisen(III)-Maltol
Basierend auf den Studien mit Eisen(III)-Maltol zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur lokalen Verträglichkeit ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Ablagerung von Eisen im retikuloendothelialen System, der Leber und der Milz wurde bei Hunden festgestellt, denen 250 mg/kg KG/Tag Eisen(III)-Maltol verabreicht worden war.

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bzw. zur Karzinogenität mit Eisen(III)-Maltol durchgeführt.

Maltol
In Kupffer-Zellen von Hunden, denen 250 mg/kg KG/Tag Maltol verabreicht wurde, wurde Hämosiderin nachgewiesen. Bei Dosierungen von 500 mg/kg KG/Tag wurden Hodendegenerationen beobachtet sowie toxische Anzeichen, die auf eine Eisen-Chelat-Bildung hinwiesen. Diese Wirkungen wurden in einer zweiten Studie an Hunden, die bis zu 300 mg/kg KG/Tag Maltol erhielten, nicht beobachtet.

Ein mögliches genotoxisches Potential von Maltol konnte nicht vollständig ausgeschlossen werden. In Studien an Mäusen und Ratten, die bis zu 400 mg/kg KG/Tag Maltol erhielten, wurden jedoch keine karzinogenen Wirkungen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon (Typ A)

Kapselhülle:
Hypromellose
Brillantblau FCF (E133)
Allurarot (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelborange S (E 110)

Drucktinte:
Schellackglasur ~ 45% (20% verestert) in Ethanol
Eisenoxid schwarz
Polypropylenglycol
Ammoniumhydroxid 28%

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach dem Anbruch des Behältnisses: 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit kindersicherem Drück-Dreh-Verschluss aus Polypropylen. Jede Packung enthält 14, 50, 56 oder 100 (2 Flaschen mit 50) Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/15/1075/001
EU/1/15/1075/002
EU/1/15/1075/003
EU/1/15/1075/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Februar 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

26.05.2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig