

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CosmoFer, 50 mg Fe(III)/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kompleks wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem
Ferri hydroxidum dextranum

Ampułka 2 ml zawierająca 100 mg żelaza(III)
w postaci kompleksu wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem 625 mg.

Ampułka 10 ml zawierająca 500 mg żelaza(III)
w postaci kompleksu wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem.

Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mg żelaza(III).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.
Roztwór w kolorze ciemnobrązowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tylko dla dorosłych

CosmoFer wskazany jest w leczeniu niedoboru żelaza w następujących stanach:

- przy stwierdzonej nietolerancji doustnych preparatów żelaza
- kiedy istnieje kliniczna potrzeba szybkiego dostarczenia żelaza do miejsc magazynowania żelaza w organizmie
- przy stwierdzonym braku efektów leczenia doustnymi preparatami żelaza.

Diagnoza niedoboru żelaza musi opierać się na odpowiednich analizach laboratoryjnych (np. na oznaczaniu ferrytyny w surowicy, żelaza w surowicy, wysycenia transferyny, oraz niedobarwliwych czerwonych ciałek krwi).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania produktu leczniczego CosmoFer oraz po jego podaniu. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości, należy przerwać podawanie leku.

Produkt leczniczy CosmoFer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu produktu leczniczego CosmoFer (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Lek CosmoFer roztwór do wstrzykiwań można podawać jako dożylny wlew kroplowy (kroplówkę) lub wstrzyknięcie dożylnie (zastrzyk dożylny), z których dożylny wlew kroplowy jest właściwszym sposobem podawania leku, ponieważ przy tej metodzie ryzyko epizodu niedociśnienia ulega zmniejszeniu. CosmoFer jednak można również podawać w postaci nierozcieńczonego roztworu jako zastrzyki domięśniowe.

Osoby dorosłe i osoby w podeszłym wieku

Całkowita dawka skumulowana leku CosmoFer określana jest na podstawie poziomu hemoglobiny oraz masy ciała. Dawka oraz dawkowanie leku CosmoFer musi być określone indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o obliczenie całkowitego niedoboru żelaza.

Dzieci (w wieku poniżej 14 lat)

Leku CosmoFer nie należy stosować u dzieci. Nie ma żadnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa tego leku.

Dawkowanie

Standardowy program zalecanej dawki to 100-200 mg żelaza, co odpowiada 2-4 ml dwa lub trzy razy na tydzień w zależności od poziomu hemoglobiny. Jeśli jednak okoliczności kliniczne wymagają bardzo szybkiego podania żelaza do miejsc magazynowania żelaza w organizmie, to CosmoFer można podawać w formie całej dawki w postaci wlewu w ilości osiągającej całkowitą dawkę zastępczą równą 20 mg/kg mc.

Nie należy podawać leku CosmoFer jednocześnie z doustnymi preparatami żelaza, ponieważ wchłanianie żelaza podawanego doustnie ulegnie pogorszeniu (patrz punkt 4.5).

Dożylny wlew kroplowy

CosmoFer należy rozcieńczać wyłącznie w 0,9% roztworze chlorku sodu (sól fizjologiczna) lub w 5% roztworze glukozy. CosmoFer w dawce 100-200 mg żelaza (2-4 ml) można rozcieńczyć w 100 ml. Każdorazowo pierwsze 25 mg żelaza należy wlewać w ciągu 15 minut. Jeśli nie występują żadne reakcje niepożądane w tym czasie, to należy podawać pozostałą ilość roztworu z prędkością nie większą niż 100 ml w 30 minut.

Iniekcje dożylnie

CosmoFer można podawać w dawce 100-200 mg żelaza (2-4 ml) przez powolne wstrzykiwanie dożylnie (0,2 ml/min) najlepiej w rozcieńczeniu w 10-20 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy. Każdorazowo przed rozpoczęciem podawania leku w formie powolnej iniekcji, powinno się wstrzyknąć 25 mg żelaza w przeciągu 1 do 2 minut. Jeśli w ciągu 15 minut nie wystąpi żadna niepożądana reakcja, to można podać pozostałą ilość leku.

Infuzja całkowitej dawki

Bezpośrednio przed podaniem całkowitej wymaganej ilości leku CosmoFer, jak to określono z tablicy dawkowania lub z obliczeń, dodaje się w sposób aseptyczny do wymaganej objętości, zazwyczaj 500 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy. Całkowitą ilość leku CosmoFer do 20 mg/kg mc. podaje się kroplówką dożylnie przez 4 do 6 godzin. Pierwsze 25 mg żelaza powinno się podawać przez okres 15 minut. W tym okresie należy pacjenta uważnie monitorować. Jeśli w tym czasie nie wystąpią żadne reakcje niepożądane, to należy podać pozostałą porcję przygotowanego roztworu leku. Szybkość podawania leku można stopniowo zwiększać do 45 – 60 kropli na minutę. Należy monitorować pacjenta w trakcie przeprowadzania wlewu i po zakończeniu zabiegu jeszcze przynajmniej przez 30 minut.

Wlew całkowitej dawki łączy się ze zwiększoną częstotliwością występowania reakcji niepożądanych, w szczególności w odniesieniu do reakcji z rodzaju opóźnionej nadwrażliwości. Podawanie dożylnie leku CosmoFer metodą wlewu całkowitej dawki należy ograniczyć wyłącznie do praktyki szpitalnej.

Iniekcje do dializatora

CosmoFer można podawać w czasie przeprowadzania hemodializy bezpośrednio do części żyłnej aparatu zgodnie z procedurą podaną w punkcie poświęconym podawaniu leku dożylnie.

Iniekcje domięśniowe

Całą wymaganą ilość leku CosmoFer albo znajduje się z tablicy dawkowania albo oblicza ze wzoru. Lek podaje się w postaci serii zastrzyków leku nierozcieńczonego w ilości do 100 mg żelaza (2,0 ml) każdy, obliczonej indywidualnie w zależności od masy ciała pacjenta. Jeśli pacjent jest umiarkowanie aktywny, to zastrzyki można wykonywać codziennie na przemian w inny pośladek. U pacjentów nieaktywnych lub przykutych do łóżka częstość zastrzyków powinno się zmniejszyć do raz lub dwa razy na tydzień.

W celu zmniejszenia ryzyka zabarwienia podskórnego, CosmoFer należy wstrzykiwać metodą głębokich zastrzyków domięśniowych. Należy go wstrzykiwać wyłącznie w masę mięśniową górnej zewnętrznej ćwiartki pośladka, natomiast nigdy w ramię lub w inne odsłonięte miejsca ciała. Dla normalnie rozwiniętych dorosłych należy używać igłę o grubości 20-21 "gauge" o długości co najmniej 50 mm. Dla pacjentów otyłych igła powinna mieć długość 80-100 mm natomiast dla dorosłych niewielkiego wzrostu stosowana igła musi być krótsza i mniejsza (23 "gauge" x 32 mm). Pacjent powinien leżeć na boku ze stroną, na której ma być wykonany zastrzyk, skierowaną do góry, lub zająć pozycję stojącą z przeniesieniem ciężaru ciała na nogę po stronie przeciwnej niż ta, gdzie ma być wykonany zastrzyk. W celu uniknięcia wstrzyknięcia lub przedostania się wstrzykiwanego leku do tkanki podskórnej zaleca się zastosowanie metody "Z-track" (spowodowanie, przed wykonaniem zastrzyku, przemieszczenia skóry w poziomie). CosmoFer wstrzykuje się powoli i płynnie. Ważną sprawą jest odczekanie paru sekund przed wyjęciem igły, aby masa mięśniowa mogła przyjąć wstrzykniętą objętość. W celu zmniejszenia wycieku wstrzykniętego leku kanałem zostawionym przez igłę należy zalecić pacjentowi, aby nie tarł miejsca wstrzyknięcia.

Obliczanie wielkości dawki

a) Uzupełnianie żelaza u pacjentów z niedokrwistością spowodowaną niedoborem żelaza

Czynniki składające się na odpowiedni wzór podane zostały poniżej. Wymagana dawka musi być indywidualnie dostosowana do całkowitego niedoboru żelaza obliczonego z poniższego wzoru – hemoglobina podana jest w gramach na litr (g/l) lub milimolach na litr (mmol/l).

Dawka całkowita (mg Fe) – Hb w g/l:

$(\text{masa ciała (kg)} \times (\text{docelowy poziom Hb} - \text{rzeczywisty poziom Hb}) (\text{g/l}) \times 0,24) + \text{mg zapasu żelaza w organizmie}$

Współczynnik 0,24 otrzymuje się na podstawie następujących założeń:

- a) objętość krwi 70 ml/kg mc. \approx 7% masy ciała
- b) zawartość żelaza w hemoglobinie 0,34%

Współczynnik 0,24 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (przeliczenie z g na mg).

Dawka całkowita (mg Fe) – Hb w mmol/l:

$\text{Masa ciała, w kg,} \times (\text{docelowy poziom Hb, w mmol/l} - \text{rzeczywisty poziom Hb, w mmol/l}) \times 3,84 + \text{mg żelaza dla zapasów żelaza w organizmie.}$

Współczynnik 3,84 wynika z następujących założeń:

- a) objętość krwi 70 ml/kg mc. \approx 7% masy ciała
- b) zawartość żelaza w hemoglobinie 0,34%
- c) Współczynnik dla przeliczenia hemoglobiny z jednostki g/l na mmol/l wynosi 0,06205

Współczynnik 3,84 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000 / 0,06205$.

W tabeli zamieszczonej poniżej podano liczbę mililitrów roztworu leku CosmoFer roztwór do

wstrzykiwać jaką należy wziąć przy różnym stopniu zaawansowania niedokrwistości na tle niedoboru żelaza.

Podane tam liczby opierają się na założeniu docelowego poziomu hemoglobiny równego 150 g/l albo 9,3 mmol/l i zapasów żelaza w ilości 500 mg dla masy ciała powyżej 35 kg.

Chociaż występują znaczne różnice w typach budowy ciała oraz masy ciała pomiędzy mężczyznami a kobietami, podana tabela i wzór stanowią wygodny sposób wyliczenia całkowitej wymaganej ilości żelaza. Podany wymagany poziom żelaza odzwierciedla ilość żelaza niezbędną do przywrócenia stężenia hemoglobiny do normalnego lub prawie normalnego poziomu z nadwyżką na uzupełnienie zapasów żelaza u większości osób z umiarkowanie zmniejszonym lub silnie zmniejszonym poziomem hemoglobiny. Należy pamiętać, że niedokrwistość spowodowana niedoborem żelaza nie wystąpi do chwili gdy praktycznie wszystkie zapasy żelaza wyczerpią się. Dlatego leczenie powinno brać pod uwagę nie tylko uzupełnienie żelaza hemoglobinowego, ale także zapasów żelaza w organizmie.

Jeśli całkowita niezbędna dawka przekracza największą dopuszczalną dawkę dobową, dawkę podawanego leku należy podzielić. Dowodem na terapeutyczną reakcję na lek może być wzrost liczby retikulocytów w kilka dni po podaniu leku CosmoFer. Poziom ferrytyny w surowicy zazwyczaj stanowi dobry wskaźnik uzupełnienia zapasów żelaza. Zależność ta może nie występować u pacjentów poddawanych dializie, którym podawano CosmoFer.

Dawka całkowita leku CosmoFer, w mililitrach, jaką należy podać przy niedokrwistości spowodowanej niedoborem żelaza

Zawartość hemoglobiny/ Masa ciała, kg	60 g/l ≈3,7 mmol/l	75 g/l ≈4,7 mmol/l	90 g/l ≈5,6 mmol/l	105 g/l ≈6,5 mmol/l	120 g/l ≈7,4 mmol/l	135 g/l ≈8,4 mmol/l
35	25	23	20	18	15	12,5
40	27	24	22	19	16	13
45	29	26	23	20	16,5	13
50	32	28	24	21	17	13,5
55	34	30	26	22	18	14
60	36	32	27	23	18,5	14,5
65	38	33	29	24	19,5	14,5
70	40	35	30	25	20	15
75	42	37	32	26	21	15,5
80	45	39	33	27	21,5	16
85	47	41	34	28	22	16
90	49	42	36	29	23	16,5

Uwaga: Tabela i związany z nią wzór stosuje się przy określaniu dawki tylko u pacjentów z niedokrwistością spowodowaną niedoborem żelaza. Nie należy ich stosować przy określaniu dawki dla pacjentów wymagających uzupełnienia żelaza z powodu utraty krwi.

b) Uzupełnienie żelaza w związku z utratą krwi:

Terapia żelazem u pacjentów z utratą krwi powinna być nakierowana na uzupełnienie ilości żelaza równoważnej ilości żelaza utraconego wraz z krwią. Opisany wzór z tabelą nie mają zastosowania do przypadku zwykłego uzupełniania żelaza. Ocena ilościowa okresowej utraty krwi przez pacjenta i poziom hematokrytu w trakcie krwawienia stanowi dogodną metodę obliczenia wymaganej dawki żelaza.

Dawka leku CosmoFer potrzebna do skompensowania niedoboru żelaza obliczana jest z poniższych

wzorów:

- Jeśli objętość utraconej krwi jest znana: podanie dożylnie 200 mg leku CosmoFer (4 ml leku CosmoFer) powoduje wzrost hemoglobiny, co odpowiada jednej jednostce krwi (= 400 ml o zawartości 150 g/l Hb lub 9,3 mmol Hb/l – równoważne 0,34% 0,4 x 150 lub 204 mg żelaza).
Ilość żelaza (w mg), jaką należy uzupełnić, (mg) = liczba utraconych jednostek krwi x 200.
Wymagana liczba mililitrów leku CosmoFer = ilość utraconych jednostek krwi x 4.
- Przy obniżonym poziomie Hb: skorzystać z uprzednio podanego wzoru biorąc pod uwagę, że nie zachodzi potrzeba uzupełniania żelaza zmagazynowanego w organizmie.

Ilość żelaza (w mg) jaką należy uzupełnić = masa ciała (kg) x 0,24 x (docelowy poziom Hb, w g/l – rzeczywisty poziom Hb, w g/l),
albo

Ilość żelaza (w mg) jaką należy uzupełnić = masa ciała (kg) x 3,84 x (docelowy poziom Hb, w mmol/l – rzeczywisty poziom Hb, w mmol/l).

Przykład: dla masy ciała 60 kg, deficyt Hb = 10 g/l lub 0,62 mmol/l;

Ilość żelaza, jaką należy uzupełnić = 60 x 0,24 x 10 = 60 x 3,84 x 0,62 = 143 mg (~ 3 ml leku CosmoFer).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na produkt leczniczy CosmoFer lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Rozpoznana poważna nadwrażliwość na inne podawane pozajelitowo preparaty żelaza.

Niedokrwistość o innej etiologii niż z niedoboru żelaza (np. niedokrwistość hemolityczna).

Nadmiar żelaza w organizmie lub zaburzenia w utylizacji żelaza (np. hemochromatoza, hemosyderoza).

Niewyrównana marskość wątroby i (lub) zapalenie wątroby.

Ostra lub przewlekła infekcja, ponieważ pozajelitowe podawanie żelaza może zaostrzać infekcje bakteryjne lub wirusowe.

Ostra niewydolność nerek.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do zgonu reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości były także zgłaszane po pozajelitowym podaniu kompleksów zawierających żelazo w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane.

Ryzyko to jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami z wywiadem wskazującym na występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej.

Istnieje również podwyższone ryzyko reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy zawierające żelazo w przypadku podawania ich pacjentom z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy CosmoFer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym wstrzyknięciu produktu leczniczego CosmoFer.

W przypadku reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania leku leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań o stężeniu 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować również dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

Podawanie leku pacjentom z zaburzeniami (auto)immunizacji lub w stanach zapalnych (takich jak np. ogólnoustrojowy liszaj rumieniowaty czy reumatoidalne zapalenie stawów) może wywołać reakcję nadwrażliwości.

Jeśli pozajelitowa terapia żelazem zostanie uznana za niezbędną u pacjentów z astmą, zaburzeniami na tle alergicznym oraz ze stanami zapalnymi, to zaleca się podawanie leku drogą domięśniową.

Wstrzykiwanie domięśniowe i podskórne kompleksów węglowodanowych żelaza w bardzo dużych dawkach w doświadczeniach na zwierzętach wywoływało mięsaka u szczurów, myszy, królików, prawdopodobnie u chomików ale nie u świnek morskich. Zebrane informacje oraz niezależne badania wskazują na to, że ryzyko mięsaka u ludzi jest bardzo małe.

Przy zbyt szybkim domięśniowym wstrzykiwaniu leku może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać leku CosmoFer w zastrzykach jednocześnie z doustnymi preparatami żelaza, ponieważ wtedy wchłanianie żelaza podawanego doustnie ulegnie pogorszeniu. Doustnego leczenia żelazem nie należy rozpoczynać przed upływem 5 dni od ostatniego zastrzyku CosmoFer.

Stwierdzono, że duże dawki dekstranu żelaza (5 ml lub więcej) nadają brązowe zabarwienie surowicy z próbki krwi pobranej cztery godziny po podaniu leku.

Lek może powodować fałszywe wartości bilirubiny i fałszywe wartości wapnia w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego CosmoFer u kobiet w okresie ciąży. Przed zastosowaniem produktu w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie stosunku korzyści do ryzyka. Nie należy stosować produktu CosmoFer w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość z niedoboru żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można leczyć podawanymi doustnie preparatami żelaza. Leczenie za pomocą produktu leczniczego CosmoFer należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu. CosmoFer może powodować bradykardię u płodu.

Nie wiadomo czy kompleks żelaza z dekstranem przenika do mleka u ludzi lub zwierząt. Nie zaleca się stosowania produktu CosmoFer u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu przyjmowanego produktu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Można się spodziewać, że około 5% pacjentów będzie odczuwać działania niepożądane po zastosowaniu produktu. Są one zazwyczaj zależne od dawki.

Ostre, ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne występują bardzo rzadko. Na ogół mają miejsce w ciągu

pierwszych kilku minut po podaniu leku i zazwyczaj jest to nagła trudność w oddychaniu i zapaść sercowo-naczyniowa; znane są przypadki zgonu. Innego rodzaju lżejsze objawy nagłej nadwrażliwości są również nieczęste i obejmują takie objawy jak: pokrzywka, wysypka, swędzenie, nudności i dreszcze.

Jeśli stwierdzi się objawy reakcji rzekomoanafilaktycznej, to należy natychmiast przerwać podawanie produktu.

Reakcje opóźnione są dobrze opisane i mogą mieć przebieg ciężki. Charakteryzują się bólami stawów, bólami mięśni, a niekiedy gorączką. Początek reakcji ma miejsce od paru godzin do czterech dni po podaniu leku. Objawy zazwyczaj trwają od dwóch do czterech dni i samoistnie mijają lub ustępują po zastosowaniu zwykłych środków przeciwbólowych.

Może wystąpić zaostrzenie bólów stawowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Znane są przypadki miejscowych reakcji w formie bolesności i stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia leku lub w jego pobliżu a także reakcje w formie zapalenia żył.

Po podaniu domięśniowym mogą wystąpić odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia takie jak: zabarwienie skóry, krwawienie, tworzenie się ropni sterylnych, martwica lub zanik tkanki oraz ból.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Niezbyt często ($> 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia układu nerwowego	zamazane widzenie, odrętwienie	utrata świadomości, drgawki, zawroty głowy, niepokój, drżenie	ból głowy, mrowienia
Zaburzenia serca		arytmia, tachykardia	bradykardia u płodu kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	ból w klatce piersiowej	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, ból brzucha	biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	uderzenia krwi do głowy, świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, pocenie się	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze	bóle mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie gorąca	zmęczenie ból i brązowa pigmentacja w miejscu podania	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			hemoliza
Zaburzenia ucha i błędnika			przejściowa głuchota
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje anafilaktoidalne obejmujące duszność, pokrzywkę, wysypkę, świąd, nudności i		ostra i ciężka reakcja anafilaktoidalna (nagłe kłopoty z oddychaniem i (lub)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Niezbyt często (>1/1000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
	dreszcze		zapaść sercowonaczyniowa)
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie	nadciśnienie
Zaburzenia psychiczne		odmienny stan umysłowy	

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Kompleks wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem w produkcie CosmoFer do wstrzykiwań odznacza się bardzo małą toksycznością. Produkt jest dobrze tolerowany i wiąże się z niewielkim ryzykiem jego przypadkowego przedawkowania.

Przedawkowanie może wywołać ostre przeładowanie żelazem, co może objawić się w postaci hemosyderozy. Można stosować środki pomocnicze takie jak czynnik chelatujący żelazo.

Przy chronicznym częstym podawaniu żelaza w dużych dawkach nadmiar żelaza będzie gromadził się w wątrobie wywołując proces zapalny, który może prowadzić do zwłóknienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: parenteralny preparat żelaza. Kod ATC: B03AC.

Lek CosmoFer roztwór do wstrzykiwań i infuzji, zawiera żelazo w postaci stabilnego kompleksu wodorotlenku żelaza (III) z dekstranem, który jest analogiczny do fizjologicznej postaci żelaza, ferrytyny (jest to kompleks białkowo-fosforowy z wodorotlenkiem żelaza). Żelazo jest dostępne w postaci niejonowej, rozpuszczalnej w wodzie. Odznacza się bardzo niską toksycznością i można podawać go w dużych dawkach.

Stężenie ferrytyny w surowicy osiąga największą wartość w przybliżeniu po 7 do 9 dniach po podaniu dożylnym produktu CosmoFer i powoli powraca do wartości wyjściowej po około trzech tygodniach.

Badanie szpiku kostnego na zawartość zmagazynowanego żelaza może nie dawać właściwego obrazu przez długi okres czasu, ponieważ szczątkowe ilości dekstranu żelazowego mogą pozostawać w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dokonaniu wlewu dożylnego kompleksu wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem zostaje szybko wchłaniany przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego (RES), zwłaszcza w wątrobie i śledzionie skąd żelazo jest powoli uwalniane i wiązane z białkami. Po podaniu leku można zauważyć wzrost hemopoezy przez następne 6-8 tygodni. Okres półtrwania w osoczu wynosi 5 godzin dla żelaza w obiegu i 20 godzin dla żelaza całkowitego (związanego i znajdującego się w obiegu).

Żelazo znajdujące się w obiegu usuwane jest z osocza przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, który powoduje rozszczepienie kompleksu na jego składniki: żelazo i dekstran. Żelazo jest natychmiast wiązane przez dostępne części białkowe tworząc hemosyderynę lub ferrytynę, fizjologiczną postać żelaza, lub w mniejszym stopniu, transferrynę. Żelazo to, które poddane jest fizjologicznej kontroli, uzupełnia hemoglobinę i zapasy żelaza w miejscach jego magazynowania w organizmie.

Żelazo nie jest łatwo usuwane z organizmu i jego nagromadzenie może być toksyczne. Ze względu na wielkość [cząsteczki] kompleksu (165.000 Daltonów) nie jest on usuwany przez nerki. Niewielkie ilości żelaza wydalone są z moczem i kałem.

Po zastrzyku domięśniowym kompleks wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem wchłaniany jest z miejsca wstrzyknięcia do kapilar i do układu limfatycznego. Główna część dekstranu żelaza podanego domięśniowo wchłaniana jest w ciągu 72 godzin; większość pozostałego żelaza wchłaniana jest w ciągu dalszych 3 do 4 tygodni.

Jeśli pozajelitowa terapia żelazem zostanie uznana za niezbędną u pacjentów z astmą, zaburzeniami na tle alergicznym oraz ze stanami zapalnymi, to zaleca się podawanie leku drogą domięśniową.

Wstrzykiwanie domięśniowe i podskórne kompleksów węglowodanowych żelaza w bardzo dużych dawkach w doświadczeniach na zwierzętach wywoływało mięsaka u szczurów, myszy, królików, prawdopodobnie u chomików, ale nie u świnek morskich. Zebrane informacje oraz niezależne badania wskazują na to, że ryzyko mięsaka u ludzi jest bardzo małe.

Przy zbyt szybkim domięśniowym wstrzykiwaniu leku może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego.

Dekstran ulega metabolizmowi albo wydalaný jest z organizmu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Stwierdzono, że CosmoFer w dużej pojedynczej dawce większej niż 2,5 ml/kg mc. działa teratogenicznie i zarodkobójczo u ciężarnych zwierząt, które nie są chore na anemię. Największa dawka stosowana klinicznie wynosi około 1 ml/kg mc.

Brak dodatkowych danych przedklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego produkt, poza omówionymi w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Wodorotlenek sodu (10%)
Kwas solny (10%)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Lek CosmoFer wolno mieszać wyłącznie z 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Nie wolno mieszać z innymi roztworami do podawania dożylnego lub lekami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy dla wielkości opakowania – ampułka 2 ml
2 lata dla wielkości opakowania – ampułka 10 ml

Po rozcieńczeniu:

Wykazano, iż produkt leczniczy zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt leczniczy CosmoFer powinien być zużyty natychmiast. Jeśli nie zostanie podany natychmiast, za okres przechowywania i warunki przechowywania przed podaniem odpowiedzialność ponosi osoba podająca lek. Po rozcieńczeniu w warunkach aseptycznych nie przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki szklane w tekturowym pudełku.

5 szt. po 2 ml

10 szt. po 2 ml

2 szt. po 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy obejrzeć ampulkę przed użyciem, czy roztwór nie zawiera osadu i czy ampulka nie jest uszkodzona. Należy używać tylko tych ampulek, w których jednorodny roztwór nie zawiera osadu.

CosmoFer jest przeznaczony do jednorazowego użytku i nieużyty roztwór powinien zostać wyrzucony.

Po rozcieńczeniu roztwór należy starannie obejrzeć przed podaniem.
Można podać jedynie klarowny roztwór bez widocznych cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10630

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.12.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2014-02-07