CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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)*

Każdy mililitr roztworu zawiera 50 mg żelaza(III).

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

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

Dawka roztworu zawierająca 50 mg żelaza zawiera maksymalnie 5,9 mg (0,26 mmol) sodu, patrz punkt 4.4.

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

Produkt leczniczy CosmoFer jest wskazany do stosowania u osób 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 stężenia ferrytyny w surowicy, stężenia żelaza w surowicy, wysycenia transferryny oraz niedobarwliwych erytrocytów).

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 produktu leczniczego.

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
Produkt leczniczy CosmoFer, roztwór do wstrzykiwań i infuzji można podawać jako dożylny wlew kroplowy (kroplówkę) lub wstrzyknięcie dożylne (zastrzyk dożylny), przy czym dożylny wlew kroplowy jest właściwszym sposobem podawania produktu leczniczego, ponieważ przy tej metodzie podania ryzyko wystąpienia epizodu niedociśnienia ulega zmniejszeniu. CosmoFer można jednak również podawać w postaci nierozcieńczonego roztworu jako zastrzyki domięśniowe.

Osoby dorosłe i osoby w podeszłym wieku
Całkowita dawka skumulowana produktu leczniczego CosmoFer określana jest na podstawie poziomu hemoglobiny oraz masy ciała. Dawkę oraz dawkowanie produktu leczniczego CosmoFer należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o obliczenie całkowitego niedoboru żelaza.

Dzieci (w wieku poniżej 14 lat)
Produktu leczniczego CosmoFer nie należy stosować u dzieci. Nie ma żadnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CosmoFer u dzieci.

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 uzupełniającą równą 20 mg żelaza/kg masy ciała (mc.).

Nie należy podawać produktu leczniczego 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 produktu leczniczego) można rozcieńczyć w 100 ml. Każdorazowo pierwsze 25 mg żelaza należy podawać we wlewie w ciągu 15 minut. Jeśli nie wystąpią żadne reakcje niepożądane w tym czasie, to należy podawać pozostałą ilość roztworu produktu leczniczego CosmoFer z prędkością wlewu nie większą niż 100 ml w 30 minut.

Iniekcje dożylne
CosmoFer można podawać w dawce 100-200 mg żelaza (2-4 ml produktu leczniczego) przez powolne wstrzyknięcie dożylne (0,2 ml/min) najlepiej w rozcieńczeniu w 10-20 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy. Każdorazowo przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego w formie powolnego wstrzyknięcia, powinno się wstrzyknąć 25 mg żelaza w przeciągu 1 do 2 minut. Jeśli w ciągu 15 minut nie wystąpią żadne reakcje niepożądane, to można podać pozostałą ilość produktu leczniczego.

Infuzja (wlew) całkowitej dawki
Bezpośrednio przed podaniem całkowitej wymaganej ilości produktu leczniczego CosmoFer, jak to określono z tabeli dawkowania lub z obliczeń, dodaje się w sposób aseptyczny do wymaganej objętości produktu leczniczego, zazwyczaj 500 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej lub 5% roztworu glukozy. Całkowitą ilość produktu leczniczego CosmoFer do 20 mg/kg mc. podaje się we wlewie dożylnym (kroplówce) przez 4 do 6 godzin. Pierwsze 25 mg żelaza powinno się podawać we wlewie 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 produktu leczniczego. Szybkość podawania można stopniowo zwiększać do 45 – 60 kropli na minutę. Należy monitorować pacjenta w trakcie przeprowadzania wlewu i po jego zakończeniu jeszcze

przynajmniej przez 30 minut.

Wlew całkowitej dawki powiązany jest ze zwiększoną częstotliwością występowania reakcji niepożądanych, w szczególności w odniesieniu do reakcji z rodzaju opóźnionej nadwrażliwości. Podawanie dożylne produktu leczniczego CosmoFer metodą wlewu całkowitej dawki należy ograniczyć wyłącznie do praktyki szpitalnej.

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

Iniekcje domięśniowe
Całkowitą wymaganą ilość produktu leczniczego CosmoFer ustala się na podstawie tabeli dawkowania bądź oblicza ze wzoru. Produkt leczniczy podaje się w postaci serii zastrzyków nierozcieńczonego produktu leczniczego 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 górnego zewnętrznego kwadrantu pośladka, natomiast nigdy w ramię lub w inne odsłonięte miejsca ciała. Dla prawidłowo 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 drobnej budowy ciała 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 produktu leczniczego do tkanki podskórnej zaleca się zastosowanie metody “Z-track” (spowodowanie, przed wykonaniem zastrzyku, przemieszczenia skóry w poziome). CosmoFer wstrzykuje się powoli i płynnie. Ważne jest odczekanie kilku sekund przed wyjęciem igły, aby masa mięśniowa mogła przyjąć wstrzykniętą objętość. W celu zmniejszenia wycieku wstrzykniętego produktu leczniczego 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:
masa ciała w kg x (docelowe stężenie Hb – rzeczywiste stężenie Hb) (g/l) x 0,24 + mg zapasu żelaza w organizmie

Współczynnik 0,24 otrzymuje się na podstawie następujących założeń:
a) objętość krwi 70 ml/kg mc. ≈ 7% masy ciała
b) zawartość żelaza w hemoglobinie 0,34%
Współczynnik 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (przeliczenie z g na mg).

Dawka całkowita (mg Fe) – Hb w mmol/l:
masa ciała w kg x (docelowe stężenie Hb w mmol/l – rzeczywiste stężenie Hb w mmol/l) x 3,84 + mg zapasu żelaza w organizmie.

Współczynnik 3,84 wynika z następujących założeń:
a) Objętość krwi 70 ml/kg mc. ≈ 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 x 0,07 x 1000 / 0,06205.

W tabeli zamieszczonej poniżej podano liczbę mililitrów roztworu produktu leczniczego CosmoFer, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, jaką należy użyć przy różnym stopniu zaawansowania niedokrwistości na tle niedoboru żelaza.

Podane w tabeli 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 stężeniem 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 produkt leczniczy może być wzrost liczby retykulocytów w kilka dni po podaniu produktu leczniczego CosmoFer. Stężenie ferrytyny w surowicy zazwyczaj stanowi dobry wskaźnik uzupełnienia zapasów żelaza. Zależność ta może nie występować u pacjentów poddawanych dializie, którym podawano CosmoFer.

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

Masa ciała w kg	**Zawartość hemoglobiny**					
	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 produktu leczniczego CosmoFer potrzebna do skompensowania niedoboru żelaza obliczana jest z poniższych wzorów:

- Jeśli objętość utraconej krwi jest znana: podanie dożylnie 200 mg żelaza (4 ml produktu leczniczego 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 = liczba utraconych jednostek krwi x 200 mg.
  Wymagana liczba mililitrów produktu leczniczego CosmoFer = ilość utraconych jednostek krwi x 4 ml.

- Przy obniżonym stężeniu 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 (docelowe stężenie Hb w g/l – rzeczywiste stężenie Hb w g/l),
  albo
  Ilość żelaza (w mg) jaką należy uzupełnić = masa ciała (kg) x 3,84 x (docelowe stężenie Hb w mmol/l – rzeczywiste stężenie 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 produktu leczniczego 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 powodu niedoboru żelaza (np. niedokrwistość hemolityczna).
- Przeciążenie żelazem lub zaburzenia w wykorzystywaniu 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. Zgłaszano także reakcje nadwrażliwości, w wyniku których rozwinął się zespół Kounisa (skurcz tętnicy wieńcowej w wyniku ostrej reakcji alergicznej, mogący prowadzić do zawału mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Ryzyko to jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami, u których w wywiadzie stwierdzono 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 podaniu produktu leczniczego CosmoFer. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania produktu leczniczego, 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 produktu leczniczego 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 produktu leczniczego drogą domięśniową.

Przy zbyt szybkim domięśniowym wstrzykiwaniu produktu leczniczego może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wypływu okołożylnego podczas dożylnego podawania produktu leczniczego CosmoFer. Wypływ okołożylny produktu leczniczego CosmoFer w miejscu wstrzyknięcia może prowadzić do podrażnienia skóry oraz potencjalnie długotrwałego brązowego zabarwienia w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku wypływu okołożylnego należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego CosmoFer.

Produkt leczniczy CosmoFer zawiera do 5,9 mg (0,26 mmol) sodu na dawkę żelaza wynoszącą 50 mg (1 ml nierozcieńczonego roztworu), co odpowiada 0,30% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Produkt leczniczy CosmoFer może powodować nieprawidłowe wartości bilirubiny i nieprawidłowe wartości stężenia 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 leczniczego 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.

Po zastosowaniu pozajelitowych produktów żelaza może wystąpić bradykardia płodu. Jest ona zwykle przemijająca i wynika z reakcji nadwrażliwości u matki. Podczas dożylnego podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w okresie ciąży należy uważnie obserwować nienarodzone dziecko.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu przyjmowanego produktu leczniczego CosmoFer na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Ostre, ciężkie reakcje nadwrażliwości występują bardzo rzadko. Na ogół mają miejsce w ciągu pierwszych kilku minut po podaniu produktu leczniczego i zazwyczaj obejmują nagłą trudność w oddychaniu i (lub) zapaść sercowo-naczyniową; zgłaszano także przypadki zgonów. Innego rodzaju lżejsze objawy nagłej nadwrażliwości są również nieczęste i obejmują takie objawy jak: pokrzywka, wysypka, świąd, nudności i dreszcze.
Jeśli stwierdzi się objawy reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie produktu. W przypadku podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży, może wystąpić powiązana bradykardia płodu.

U pacjentów leczonych żelazem dożylnym, może wystąpić reakcja Fishbane'a (częstość nieznana), która charakteryzuje się zaczerwienieniem twarzy, ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) bólem pleców oraz uciskiem, czasami z towarzyszącą dusznością. Może to przypominać wczesne objawy reakcji rzekomoanafilaktycznej lub anafilaktycznej. Należy wówczas przerwać wlew i ocenić stan pacjenta. Objawy te ustępują wkrótce po zaprzestaniu podawania żelaza. Zazwyczaj nie pojawiają się one ponownie, jeśli podawanie zostanie wznowione z mniejszą szybkością infuzji.

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 produktu leczniczego. 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 produktu leczniczego lub w jego pobliżu, a także reakcje w postaci 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.

Po wprowadzeniu do obrotu opisywano również odległe przebarwienia skóry w następstwie dożylnego podania żelaza.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość 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)**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			hemoliza	
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości obejmujące duszność, pokrzywkę, wysypkę, świąd, nudności i dreszcze		ostra i ciężka reakcja nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna/ rzekomoanafilaktyczna (nagłe kłopoty z oddychaniem i (lub) zapaść sercowo-naczyniowa)	
Zaburzenia psychiczne		odmienny stan umysłowy		
Zaburzenia układu nerwowego	zamazane widzenie, niedoczulica	utrata świadomości, drgawki, zawroty głowy, niepokój, drżenie	ból głowy, mrowienia	zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika			przejściowa głuchota	
Zaburzenia serca		arytmia, tachykardia	bradykardia u płodu, kołatanie serca	zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie	nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	ból w klatce piersiowej		skurcz oskrzeli, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, ból brzucha	biegunka		niestrawność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	uderzenia krwi do głowy, świąd, wysypka	obrzęk naczynioruchowy, pocenie się		przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni	ból mięśni		ból stawów, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie gorąca	zmęczenie, ból i brązowe zabarwienie skóry w miejscu podania		Objawy grypopodobne, które mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni, gorączka

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, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301
fax: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kompleks wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem w produkcie leczniczym CosmoFer, roztwór do wstrzykiwań i infuzji charakteryzuje się bardzo małą toksycznością. Produkt jest dobrze tolerowany i ryzyko podczas przypadkowego przedawkowania jest minimalne.

Przedawkowanie może powodować ostre powikłania w postaci przeciążenia żelazem (hemosyderoza). Można zastosować 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: pozajelitowy preparat żelaza. Kod ATC: B03AC.

Produkt leczniczy 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-fosforylowy 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 podaniu produktu leczniczego za pomocą wlewu dożylnego kompleks 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 produktu leczniczego 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, które powodują 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 wydalane 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 produktu leczniczego drogą domięśniową.

Przy zbyt szybkim domięśniowym wstrzykiwaniu produktu leczniczego, może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego.

Dekstran ulega metabolizmowi albo wydalany jest z organizmu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Domięśniowe i podskórne wstrzyknięcie kompleksów żelazowo-węglowodanowych w bardzo dużych dawkach w warunkach eksperymentalnych u zwierząt, wywołało powstawanie mięsaka u szczurów, myszy, królików, prawdopodobnie chomików, ale nie u świnek morskich. Zgromadzone informacje i niezależne oceny wskazują, że ryzyko powstania mięsaka u człowieka jest minimalne.

Brak dodatkowych danych przedklinicznych istotnych dla lekarza przepisującego ten produkt, poza omówionymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy CosmoFer wolno mieszać wyłącznie z 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy. Nie wolno mieszać z innymi roztworami do podawania dożylnego lub produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po rozcieńczeniu:
Wykazano, iż produkt leczniczy zachowuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 25ºC.

Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt leczniczy CosmoFer powinien być zużyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialny jest użytkownik. 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

Brak szczegółowych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Nie zamrażać.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego, przezroczystego szkła typu I, 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 ampułkę przed użyciem, czy roztwór nie zawiera osadu i czy ampułka nie jest uszkodzona. Należy używać tylko tych ampułek, w których jednorodny roztwór nie zawiera osadu.

Produkt leczniczy CosmoFer jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Wszystkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Pozwolenie nr 10630

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 kwietnia 2004 r
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2013 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO