

## **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

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).

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Roztwór w kolorze ciemno-brązowym.

### **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

### *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 określona 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 obejmuje 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 masy ciała.

#### **Sposób podawania:**

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

#### **Dawka testowa:** (dla wszystkich dróg podawania leku)

Przed podaniem pierwszej dawki nowemu pacjentowi należy podać dawkę testową leku CosmoFer odpowiadającą 25 mg żelaza lub równoważną 0,5 ml roztworu. Jeśli po 60 minutach nie wystąpią żadne niepożądane reakcje, można podać pacjentowi pozostałą ilość dawki.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne (anafilaktoidalne) na CosmoFer zazwyczaj występują po paru minutach od podania leku i w celu rozpoznania takiego działania należy prowadzić obserwację pacjenta. Jeśli w czasie dożylnego podawania leku CosmoFer wystąpią objawy nadwrażliwości na lek lub jego nietolerancji, to należy natychmiast przerwać zabieg.

W czasie podawania leku CosmoFer muszą znajdować się w pogotowiu środki do reanimacji sercowo-płucnej oraz adrenalina (1:1000).

#### **Dalsze dawki**

##### **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 dożylne:**

CosmoFer można podawać w dawce 100-200 mg żelaza (2-4 ml) przez powolne wstrzykiwanie 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 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 masy ciała 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 poddać bacznej obserwacji medycznej. 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 obserwować pacjenta w trakcie przeprowadzania wlewu i po zakończeniu zabiegu jeszcze przynajmniej przez godzinę.

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:**

Po przeprowadzeniu testu z dawką próbną przed pierwszym wstrzyknięciem podaje się od razu całą dawkę w zastrzykach domięśniowych. 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 wystąpienia 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 masy ciała  $\approx 7\%$  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 masy ciała  $\approx 7\%$  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 wstrzykiwań 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/<br>Masa ciała, kg | 60 g/l<br>≈3,7 mmol/l | 75 g/l<br>≈4,7 mmol/l | 90 g/l<br>≈5,6 mmol/l | 105g/l<br>≈6,5 mmol/l | 120g/l<br>≈7,4 mmol/l | 135 g/l<br>≈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 żelazowa 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 wystąpienia 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 nie 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 mmolHb/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

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

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

Droga dożylna jest przeciwwskazana u pacjentów z astmą, wypryskiem lub inną postacią alergii atopowej w wywiadzie patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na lek, w tym także na kompleksy żelaza z jedno- i dwucukrami oraz na dekstran.

Niewyrównana marskość wątroby i (lub) zapalenie wątroby.

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

Reumatoidalne zapalenie stawów z objawami czynnego stanu zapalnego.

Ostra niewydolność nerek.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zastosowanie leku CosmoFer, tak jak w przypadku pozajelitowego stosowania innych węglowodanowych kompleksów żelaza, wiąże się z ryzykiem natychmiastowych, ostrych, potencjalnie zagrażających życiu, rzekomoanafilaktycznych reakcji. Należy obserwować pacjentów w czasie podawania leku i bezpośrednio po jego podaniu. Ryzyko jest większe w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną alergią. Lek CosmoFer wolno podawać wyłącznie wtedy gdy dostępne są urządzenia i sprzęt do interwencji w przypadku wystąpienia ostrych reakcji anafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny 1:1000 do wstrzykiwań. Dodatkowo, w razie potrzeby, należy stosować leczenie preparatami antyhistaminowymi i kortykosteroidami lub tylko tymi ostatnimi.

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

Jeśli pozajelitowa terapia żelazowa zostanie uznana za niezbędną u pacjentów z dychawicą, zaburzeniami na tle alergicznym oraz z zaburzeniami typu stanów zapalnych, 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 wystąpienia mięsaka u ludzi jest bardzo małe.

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

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie należy podawać leku CosmoFer w zastrzykach jednocześnie z preparatami doustnymi, 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 krwi.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Leku CosmoFer nie należy stosować w okresie pierwszych trzech miesięcy ciąży, ale można nim leczyć w drugim i trzecim trymestrze w okresie karmienia piersią, jeśli leczenie doustne okaże się nieskuteczne lub niewykonalne.

Można skutecznie leczyć niedokrwistość występującą w pierwszym trymestrze ciąży wywołaną niedoborem żelaza preparatami żelaza podawanymi doustnie. Jeśli korzyści z leczenia lekiem CosmoFer są większe niż potencjalne ryzyko dla płodu, zaleca się ograniczenie leczenia do drugiego i trzeciego trymestru w przypadku gdy leczenie żelazem podawanym doustnie jest nieskuteczne lub niewykonalne.

CosmoFer może powodować bradykardię u płodu.

Nie wiadomo, czy CosmoFer przenika do mleka u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Można się spodziewać, że około 5% pacjentów będzie odczuwać działania niepożądane po zastosowaniu leku. 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 mają postać nagłej trudności w oddychaniu i zapaści sercowo-naczyniowej; znane są przypadki zgonu. Innego rodzaju lżejsze przejawy nagłej nadwrażliwości są również nieczęste i obejmują takie objawy jak: pokrzywka, wysypka, swędzenie, nudności i dreszcze. Jeśli stwierdzi się objawy wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej, to należy natychmiast przerwać podawanie leku.

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 wystąpienia 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.

| <b>Narząd / układ</b>                                          | <b>Niezbyt często<br/>(&gt; 1/1000, &lt;1/100)</b> | <b>Rzadko<br/>(&gt; 1/10000, &lt;1/1000)</b>                  | <b>Bardzo rzadko<br/>(&lt;1/10000)</b> |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zamazane widzenie, odrętwienie                     | Utrata świadomości, drgawki, zawroty głowy, niepokój, drżenie | Ból głowy, mrowienia                   |
| Zaburzenia serca                                               |                                                    | Arytmia, tachykardia                                          | Bradykardia u płodu<br>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 w miejscu podania             | Uczucie gorąca                                                                               | Zmęczenie<br>Ból i brązowa pigmentacja w miejscu podania |                                                                                                       |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                |                                                                                              |                                                          | Hemoliza                                                                                              |
| Zaburzenia ucha i błędnika                        |                                                                                              |                                                          | Przejęściowa głuchota                                                                                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego                | Reakcje anafilaktoidalne obejmujące duszność, pokrzywkę, wysypkę, świąd, nudności i dreszcze |                                                          | Ostra i ciężka reakcja anafilaktoidalna (nagłe kłopoty z oddychaniem i(lub) zapaść sercowonaczyniowa) |
| Zaburzenia naczyniowe                             |                                                                                              | Niedociśnienie                                           | Nadciśnienie                                                                                          |

#### 4.9 Przedawkowanie

Kompleks wodorotlenku żelaza(III) z dekstranem w preparacie CosmoFer do wstrzykiwań odznacza się bardzo małą toksycznością. Preparat 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

Grupa farmakoterapeutyczna: parenteralny preparat żelaza trójwartościowego.  
Kod ATC: B03A C06

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-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.

Poziom ferrytyny w surowicy osiąga największą wartość w przybliżeniu po 7 do 9 dniach po podaniu dożylnym preparatu 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 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 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 żelazowa zostanie uznana za niezbędną u pacjentów z dychawicą, zaburzeniami na tle alergicznym oraz z zaburzeniami typu stanów zapalnych, 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 wystąpienia mięsaka u ludzi jest bardzo małe.

Przy zbyt szybkim domięśniowym wstrzykiwaniu leku 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 działa teratogennie i zarodkobójczo u ciężarnych zwierząt, które nie są chore na anemię. Najwyższa dawka stosowana klinicznie wynosi około 1 ml/kg.

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

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Woda do wstrzykiwań  
Wodorotlenek sodu (regulator odczynu pH)  
Kwas solny (regulator odczynu pH)

## **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 – ampulka 2 ml  
2 lata dla wielkości opakowania – ampulka 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. Temperatura przechowywania nie powinna przekraczać 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbyło się w warunkach kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych. Po rozcieńczeniu nie wolno przechowywać dłużej niż przez 24 godziny.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.  
Nie zamrażać

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułki szklane typu I w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawierające 5 ampulek po 2 ml  
Opakowanie zawierające 10 ampulek po 2 ml  
Opakowanie zawierające 2 ampulki po 10 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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 nie zużyty 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/  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego dopuszczenia: 30.04.2004

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