

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cosmofer 50 mg/ml
КосмоФер 50 mg/ml

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула 2 ml съдържа 100 mg желязо (III) като комплекс желязо(III)-хидроксид декстран 625 mg.

Всяка ампула 5 ml съдържа 250 mg желязо (III) като комплекс желязо(III)-хидроксид декстран-1562,5 mg.

Всеки милилитър съдържа 50 mg желязо (III).

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен/инжекционен разтвор.
Тъмно кафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Само за възрастни лица.

CosmoFer е показан за лечение на железен дефицит при следните показания:

- * Доказана непоносимост към перорални железни препарати.
- * Когато има клинична необходимост да се достави бързо желязо за железните депа.
- * Доказана липса на ефект от пероралната терапия с желязо.

Диагнозата на железния дефицит трябва да се основава на подходящи лабораторни изследвания (напр. серумен феритин, серумно желязо, сатурация на трансферин и хипохромни еритроцити).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациенти в напреднала възраст

Общата кумулативна доза на CosmoFer се определя от хемоглобиновото ниво и телесното тегло. Дозата и схемата на дозиране на CosmoFer трябва да бъде индивидуално определена при всеки пациент въз основа на изчисленията на общия железен дефицит.

Деца (под 14 години)

CosmoFer не трябва да се използва при деца. Няма данни за ефикасността и безопасността в тази възраст.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-16038/15.03.08	
405/17.10.06	<i>Мермер</i>



Дозировка:

Обичайната препоръчвана доза е 100-200 mg желязо, съответстващо на 2-4 ml, два до три пъти седмично в зависимост от хемоглобиновото ниво. Ако клиничните нужди налагат бързо постъпване на желязо в телесните депа, CosmoFer може да се прилага като инфузия на общата заместваща доза, съответстваща на 20 mg/kg телесно тегло.

Приложение

CosmoFer инжекционен разтвор може да се прилага чрез интравенозна капкова инфузия или чрез бавна интравенозна инжекция, от които интравенозната капкова инфузия е предпочитан начин на приложение, тъй като това може да намали риска от хипотонични епизоди. Освен това, CosmoFer може да се приложи като неразреден разтвор интрамускулно.

Тест доза (всички начини на приложение):

Преди приложението на първата доза при нов пациент се препоръчва тест доза CosmoFer, съответстваща на 25 mg желязо или равно приблизително на 0,5 ml разтвор. Ако не се наблюдават нежелани лекарствени реакции след 60 минути, се прилага останалата част от дозата.

Анафилактоидните реакции към CosmoFer обикновено се проявяват до няколко минути, необходимо е непрекъснато наблюдение, за да се осигури ранното им диагностициране. Ако по всяко време на интравенозното приложение на CosmoFer се открият реакции на свръхчувствителност, приложението трябва да се спре веднага.

Когато се прилага CosmoFer е необходимо винаги да има набор за спешна помощ, включително адреналин (1:1000).

Интравенозна капкова инфузия:

CosmoFer може да се разрежда само в 0,9% разтвор на натриев хлорид (нормален физиологичен разтвор) или в 5% глюкозен разтвор. CosmoFer в доза 100-200 mg желязо (2-4 ml) може да се разрежи в 100 ml. Във всеки случай първите 25 mg желязо трябва да се инфузират по-дълго от 15 минути. Ако през това време не се появят признаци на нежелани алергични лекарствени реакции, останалата част от разтвора трябва да се инфузира със скорост не повече от 100 ml за 30 минути.

Интравенозно инжектиране:

CosmoFer може да се приложи в доза 100-200 mg желязо (2-4 ml) чрез бавна венозна инжекция (0,2 ml/min), разреден в 10-20 ml 0,9% натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор. Във всеки отделен случай преди приложението на бавна венозна инжекция, 25 mg от желязото трябва да се инжектира бавно в продължение на 1 до 2 минути. Ако до 15 минути не се появят признаци на нежелани алергични реакции, може да се приложи останалата част от инжекцията.

Инфузия на обща доза:

Непосредствено преди приложение необходимото общо количество CosmoFer, определено от таблицата за дозировка или чрез калкулация, се добавя асептично към необходимия обем, обикновено 500 ml стерилен разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор.



Общото количество CosmoFer, до 20 mg/kg телесно тегло, се инфузира интравенозно, бавно за повече от 4-6 часа. Първите 25 mg желязо трябва да се инфузират за период по-дълъг от 15 минути. Пациентът трябва да бъде под непрекъснато медицинско наблюдение през този период. Ако няма нежелани реакции, останалата част от инфузцията може да се приложи. Скоростта на инфузцията може да се повиши прогресивно до 45-60 капки за минута. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават по време на инфузцията и най-малко 1 час след приключването и.

Инфузията на цялата доза е свързано с повишена честота на нежелани лекарствени реакции, по-специално алергични реакции от забавен тип. Интравенозното приложение на CosmoFer чрез приложение на цялата доза трябва да се ограничи само за болнична употреба.

Инжектиране в диализатор:

CosmoFer може да се приложи по време на хемодиализа във венозната част на диализатора по същия начин, както описания за интравенозно приложение.

Интрамускулна инжекция:

След тест дозата, цялата доза се прилага изцяло при последващи интрамускулни инжекции. Необходимото общо количество CosmoFer се определя или от таблицата за дозировка или чрез изчисление. Прилага се като серия неразредени инжекции до 100 mg желязо (2,0 ml), всяка определена от телесното тегло. Ако пациентът е умерено активен, инжекциите могат да се прилагат дневно в съответните седалищни мускули. При слабо активни пациенти на легло честотата на инжекциите трябва да се редуцира един или два пъти седмично.

CosmoFer трябва да се прилага чрез дълбока интрамускулна инжекция, за да се намали риска от подкожно оцветяване. Трябва да се инжектира само в мускулна маса на горния външен квадрант на седалищния мускул - никога в рамото или друга област. Трябва да се използват игли с размер 20-21 G с най-малко 50 mm дължина при нормален възрастен индивид. При пациенти с наднормено тегло дължината трябва да бъде 80-100 mm, докато при по-слабите се използва по-къса и по-малка игла (23 G x 32 mm). Пациентът трябва да е легнал в странично положение, с мястото на инжектиране нагоре или в изправено положение, като тежестта на тялото да бъде пренесена на противоположната страна на инжекционното място. За да не се допусне инжектиране или изтичане в подкожната тъкан се препоръчва т.н. Z-техника (преместване на кожата в латерална посока, преди инжектиране). CosmoFer се инжектира бавно и постепенно. Важно е да се изчака няколко секунди преди да се изтегли иглата, за да се позволи на мускулната маса да приеме инжектирания обем. За да се намали изтичането през инжекционната следа, пациентът трябва да се съветва да не разтрива инжекционното място.

Изчисляване на дозата:

A) Възстановяване на желязото при пациенти с желязо-дефицитна анемия:
Факторите, участващи във формулата са представени по-долу. Необходимата доза трябва да бъде определена индивидуално според общия железен дефицит, изчислен според следната формула – хемоглобин в g/l или mmol/l.

Обща доза (mg Fe) – Hb в g/l:



(телесно тегло (kg) x (желано ниво Hb – фактическо ниво на Hb)(g/l) x 0,24) + mg желязо за железните депа

Коефициентът 0,24 е получен чрез следните изчисления:

А) Кръвен обем 70 ml/kg телесно тегло \approx 7% от телесното тегло.

Б) Съдържание на желязо в хемоглобина 0,34%.

Коефициентът 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (превръщане на g в mg)

Обща доза (mg Fe) – Hb в mmol/l:

Телесно тегло (kg) x (желано ниво Hb в mmol/l – фактическо ниво Hb mmol/l) x 3,84 + mg желязо за железните депа

Б) Съдържание на желязо в хемоглобина 0,34%.

Коефициентът 3,84 е получен чрез следните изчисления:

А) Кръвен обем 70 ml/kg телесно тегло \approx 7% от телесното тегло.

Б) Съдържанието на желязо в хемоглобина 0,34%.

В) Коефициентът за превръщането на желязото от хемоглобин на g/l в mmol/l е 0,06205

Коефициентът 3,84 = 0,0034 x 0,07 x 1000/0,06205

Таблицата по-долу показва количеството CosmoFer инжекционен разтвор в милилитри, които трябва да се използват при различните степени на желязо-дефицитна анемия.

Данните в таблицата по-долу се базират на желаното ниво на хемоглобин от 150 g/l или 9,3 mmol/l и желязо за железните депа от 500 mg, които се прилагат при телесно тегло над 35 kg.

Въпреки, че има значителни различия в телесните пропорции и теглото сред мъжете и жените, придружаващата таблица и формула представляват подходящи стойности за установяване на необходимият общ железен дефицит. Тази обща нужда от желязо, отразява необходимото количество от желязо за възстановяване на концентрацията на хемоглобин в нормални или близо до тези стойности плюс допълнителните количества, за да се осигури адекватно запълване на железните депа в повечето лица с умерени до тежко редуцирани нива на хемоглобин. Трябва да се помни, че желязодефицитната анемия няма да се прояви, докато не се изчерпят железните депа. Следователно лечението трябва да възстанови желязото в хемоглобина, но и железните депа.

Ако необходимата обща доза превишава максималната разрешена дневна доза, приложението трябва да се раздели. Доказателства за терапевтичния отговор могат да се наблюдават след няколко дни от приложението на CosmoFer като повишаване на броя на ретикулоцитите. Нивата на серумния феритин обикновено са добър прогностичен белег за възстановяване на железните депа. При пациентите на бъбречна диализа, получаващи CosmoFer, тази корелация може да не е валидна.

Обща доза CosmoFer в ml, необходима за приложение при желязодефицитна анемия

Съдържание на хемоглобин Телесно тегло (kg)	60 g/l \approx 3,7 mmol/l	75 g/l \approx 4,7 mmol/l	90 g/l \approx 5,6 mmol/l	105 g/l \approx 6,5 mmol/l	120 g/l \approx 7,4 mmol/l	135 g/l \approx 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

Бележка: Таблицата и придружаващата формула са приложими само при определяне на дозата при пациенти с желязодефицитна анемия. Те не трябва да се използват при определяне на дозата при пациенти, нуждаещи се от желязо след кръвозагуба.

Б) Възстановяване на желязо при кръвозагуба

Терапията с желязо при пациенти с кръвозагуба, трябва да бъде насочена към възстановяване на количеството желязо еквивалентно на количеството желязо в загубената кръв. Описаната таблица и формула не са приложими за обикновено възстановяване на желязо. Количествата, установени при оценяване на индивидуалната периодична кръвозагуба и хематокритът по време на кръвоизлив осигуряват подходящ метод за изчисляване на необходимата доза желязо.

Необходимата доза CosmoFer за компенсиране на желязния дефицит се изчислява според следните формули.

- Ако обемът на кръвозагубата не е известен: Приложението на 200 mg i.v. (4 ml CosmoFer) води до повишаване на хемоглобина, еквивалентен на 1 единица кръв (400 ml с 150 g/l Hb съдържание или 9,3 mmol/l Hb/l – еквивалентен на 0,34% от 0,4 x 150 или 204 mg желязо). Желязото, което трябва да се възстанови [mg] = броя на загубените кръвни единици x 200. Необходими милилитри CosmoFer = броя на загубените единици x 4.

- Ако хемоглобиновото ниво е редуцирано: Използвайте предната формула, като не е необходимо да се възстановяват желязните депа.
Mg желязо, необходимо да се възстанови = телесно тегло (kg) x 0,24 x (желан Hb в g/l – актуален Hb в g/l)

Или

Mg желязо, което трябва да се възстанови = телесно тегло (kg) x 3,84 x (желан Hb в mmol/l – актуален Hb в mmol/l)

Например: телесно тегло 60 kg, Hb дефицит = 10 g/l или 0,62 mmol/l:
Желязото, което трябва да се възстанови = 60 x 0,24 x 10 = 60 x 3,84 x 0,62 = 143 mg (≈ 3 ml CosmoFer).

4.3 Противопоказания



Не-желязо дефицитна анемия (напр. хемолитична анемия).

Претоварване с желязо или нарушения в усвояване на желязото (напр. хемохроматоза, хемосидероза).

Пациенти с анамнестични данни за астма, екзема или друга атопична алергия, не трябва да се лекуват с интравенозна инжекция.

Лекарствена свръхчувствителност, включително желязо моно- или дизахаридни комплекси и декстран.

Декомпенсирана чернодробна цирроза или хепатит.

Остра или хронична инфекция, тъй като парентералното приложение на желязо може да обостри бактериалните или вирусни инфекции.

Ревматоиден артрит със симптоми или белези на активно възпаление.

Остра бъбречна недостатъчност.

Първи триместър на бременността.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Използването на CosmoFer, както и парентералното използване на други желязо-въглехидратни комплекси, притежават риск от незабавни тежки и потенциално летални анафилактични реакции. Рискът е по-висок при пациенти с известна (немедикаментозна) алергия. CosmoFer може да се използва, само когато са налични спешни противоалергични мерки, включително инжекционен разтвор на адреналин 1:1000. Допълнително трябва да се приложи лечение с антихистаминови и/или кортикостероидни продукти.

Приложението при пациенти с (авто)имунно заболяване или възпалителни състояния (напр. системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит) може да причини алергична реакция тип III.

Когато парентералната терапия с желязо е необходима при пациенти с астма, алергични заболявания и възпалителни заболявания се предпочита интрамускулното приложение.

Интрамускулното и подкожно инжектиране на желязо-съдържащи комплекси в много високи дози при експериментални условия при животни е довело до образуване на сарком при плъхове, мишки, зайци, хамстери, но не при морски свинчета. Информацията от проучвания на кумулацията и независимата оценка показват, че рискът от образуване на сарком при хора е минимален.

Епизоди на хипотония могат да се появят, ако интравенозната инжекция се поставя много бързо.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия



CosmoFer инжекционен разтвор не трябва да се прилага едновременно с перорални желязни препарати, тъй като абсорбцията на пероралното желязо ще се редуцира. Пероралната терапия с желязо не трябва да се започва по-рано от 5 дни след последната инжекция на CosmoFer.

Големите дози желязо (5 ml или повече) дават кафяво оцветяване на серума от кръвна проба, взета четири часа след приложение.

Лекарството може да причини фалшиво повишени стойности на серумния билирубин или фалшиво ниски стойности на серумния калций.

4.6 Бременност и кърмене

CosmoFer не трябва да се използва по време на първото тримесечие на бременността, но може да се използва през второто и трето тримесечие на бременността и по време на кърмене, ако пероралната терапия с желязо е неефективна или неприложима.

Желязо-дефицитната анемия, която се появява през първите три месеца на бременността може адекватно да се лекува с перорално желязо. Ако ползата от лечението с CosmoFer превишава потенциалният риск за плода, се препоръчва лечението да се отложи до второто или трето тримесечие, ако пероралната терапия е неефективна или неприложима.

Няма информация за екскрецията на CosmoFer в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършени проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани реакции

Приблизително 5% от пациентите могат да имат нежелани лекарствени реакции. Те са предимно дозозависими.

Остри, тежки анафилактични реакции са малко вероятни. Те обикновено се появяват през първите няколко минути от приложението и обикновено се характеризират с остро начало дихателни нарушения и/или сърдечно-съдов колапс; докладвани са смъртни случаи. Други по-малко тежки прояви на незабавни прояви на свръхчувствителност са също малко вероятни и включват уртикария, обриви, сърбеж, гадене и втрисане. Приложението трябва да бъде спряно веднага, когато се наблюдават симптоми на анафилактични реакции.

Забавените реакции са добре описани и могат да са тежки. Те се характеризират с артралгия, миалгия и понякога повишена температура. Началото варира от няколко часа до четири дни след приложение. Симптомите обикновено продължават два до четири дни и отзвучават спонтанно или след използване на обикновени аналгетици.

Може да се появи екзацербация на ставните болки при ревматоиден артрит. Докладваните локални реакции са болка и възпаление на или около мястото на инжектиране и локална флебитна реакция.



Наблюдавани са локални усложнения на мястото на инжектиране след интрамускулна инжекция като оцветяване на кожата, кръвоизлив, образуване на стерилни абсцеси, тъканна некроза или атрофия, и болка.

Система	Чести (>1/100, <1/10)	Нечести (>1/1000, <1/100)	Редки (>1/10000, <1/1000)
Нервна система			Загуба на съзнание, увреден психичен статус, гърчове, световъртеж, безпокойство, отпадналост
Сърдечно-съдова система			Хипотония, ангиоедем, аритмия, тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Задух	Болка в гърдите
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, повръщане, коремна болка	Диария
Кожа и подкожна тъкан		Зачервяване, сърбеж, обрив	Диафореза
Мускулно-скелетна, съединително тъканна и костна система			Миалгия, тремор
Общи		Затруднено виждане, чувство на топлина, крампи, вцепененост	

4.9 Предозиране

Желязо(III)-хидроксид декстран комплекс в CosmoFer притежава много ниска токсичност. Препаратът се понася добре и има минимален риск от инцидентно предозиране.

При хронично повторно приложение на желязо във високи дози, излишъкът от желязо кумулира в черния дроб и индуцира възпалителен процес, който може да доведе до фиброза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Тривалентен железен парентерален препарат
ATC code: B03A C06



CosmoFer инжекционен разтвор съдържа желязо като стабилен желязо(III)-хидроксид декстран комплекс, който е аналогичен на физиологичната форма на желязото, феритин (железен хидроксид фосфатен протеинов комплекс). Желязото е налично в не-йонна водно разтворима форма. Притежава много ниска токсичност и може да се предлага в големи дози.

Серумният феритинов пик се получава 7 до 9 дни след интравенозната доза на CosmoFer и бавно се връща към основните стойности след около 3 седмици.

Изследването на костния мозък за съдържание на желязо в депата може да няма голямо значение продължително време след терапия с желязо декстран, защото остатъчно желязо декстран може да остане в ретикулоендотелните клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозна инфузия желязо декстран бързо се приема от клетките на ретикулоендотелната система (RES), особено в черния дроб и слезката, от където желязото бавно се освобождава и се свързва с протеините. След приложение може да се наблюдава повишена хемопоеза в следващите 6-8 седмици. Плазменият елиминационен полуживот е 5 часа за циркулиращото желязо и 20 часа за общото желязо (свързано и циркулиращо).

Циркулиращото желязо се отстранява от плазмата чрез клетките на ретикулоендотелната система, които разделят комплекса на неговите компоненти желязо и декстран. Желязото веднага се свързва с наличните протеинови групи и образува хемосидерин или феритин, физиологичните форми на желязо, или в по-малка степен към трансферин. Това желязо, което е обект на физиологичен контрол възстановява хемоглобина и изчерпаните железни депа.

Желязото не се елиминира лесно от организма и кумулирането му може да е токсично. Поради големината на комплекса (165 000 Daltons), то не се елиминира през бъбреците. Малки количества желязо се елиминират чрез урината и изпражненията.

След интрамускулно инжектиране желязо декстран се абсорбира от инжекционното място в капилярите и в лимфната система. Голямата част от интрамускулно приложените желязо декстран се абсорбират до 72 часа; голямата част от оставащото желязо се абсорбира по време на следващите 3 до 4 седмици.

Декстранът се метаболизира или екскретира.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Доказано е, че CosmoFer е тератогенен и ембриотоксичен при животни без анемия, приложен във високи еднократни дози от 2,5 ml/kg. Най-високата доза при клинично приложение е 1 ml/kg.

Няма други допълнителни предклинични данни, които са от значение за предписващите лекари освен тези, които са включени в КХП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)
Хидрохлорна киселина (за коригиране на рН)

6.1 Несъвместимости

CosmoFer трябва да се смесва само с 0,9% натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор. Не трябва да се използват други интравенозни разтвори за разреждане.

6.3 Срок на годност

3 години.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след като е отворен контейнера.

След разреждане:

Химичната и физична стабилност по време на употреба трябва да бъде доказана за 24 часа при 25 °С.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след като е отворен контейнера. Ако не се използва веднага, продължителността и условията на съхранение преди използването му са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са по-продължителни от 24 часа при 2 – 8 °С, освен ако разреждането не е проведено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Няма специални предпазни мерки за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Стъклени ампули I-ви хидролитичен тип.

Опаковка, съдържаща 5 x 2 ml.

Опаковка, съдържаща 10 x 2 ml.

Опаковка, съдържаща 10 x 5 ml.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Указания за употреба

CosmoFer е само за еднократна употреба и неизползваното количество трябва да се изхвърли.

Готовият разтвор трябва да се инспектира визуално преди приложение.

Трябва да се използват само бистри разтвори без частици.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nebo a/s
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Denmark

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА
15 януари 2005

