

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CosmoFer 50 mg/ml oplossing voor infusie en injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ampul van 2 ml bevat
100 mg IJzer(III) in de vorm van IJzer(III)-hydroxidedextraan-complex

Een ampul van 5 ml bevat
250 mg IJzer(III) in de vorm van IJzer(III)-hydroxidedextraan-complex

Een ampul van 10 ml bevat
500 mg IJzer(III) in de vorm van IJzer(III)-hydroxidedextraan-complex

Het IJzer(III)-gehalte bedraagt 50 mg per ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie en injectie.

Donkerbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Uitsluitend voor volwassenen

CosmoFer is geïndiceerd voor de behandeling van ijzerdeficiëntie voor de volgende indicaties:

- Indien orale ijzerpreparaten niet kunnen worden toegepast, bijvoorbeeld vanwege intolerantie of als aangetoond is dat orale ijzertherapie niet werkzaam is
- indien het uit klinisch oogpunt noodzakelijk is de ijzervoorraden snel aan te vullen

De diagnose ijzerdeficiëntie moet gebaseerd zijn op daarvoor geschikte laboratoriumbepalingen (bijvoorbeeld serumferritine, serumijzer, transferrineverzadiging en hypochrome rode bloedcellen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, tijdens en na elke toediening van Cosmofer.

Cosmofer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. De patiënt dient tenminste gedurende 30 minuten na elke injectie met Cosmofer geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

CosmoFer oplossing voor injectie kan worden toegediend als intraveneus druppelinfuus of als langzame intraveneuze injectie, waarbij de toediening als intraveneus druppelinfuus de voorkeur verdient, daar dit het risico op voorvallen van verlaagde bloeddruk kan verminderen. CosmoFer kan echter ook intramusculair toegediend worden als onverdunde oplossing.

Volwassenen en ouderen

De totale cumulatieve dosis CosmoFer wordt bepaald aan de hand van het hemoglobinegehalte en het lichaamsgewicht. Er dient per patiënt een inschatting te worden gemaakt van de juiste dosis en het juiste doseerschema, gebaseerd op een berekening van het totale ijzertekort.

Kinderen (jonger dan 14 jaar)

CosmoFer mag niet gebruikt worden bij kinderen. Er zijn geen gegevens betreffende effectiviteit en veiligheid.

Dosering

In de regel wordt als doseringsschema aanbevolen: 100-200 mg ijzer overeenkomend met 2-4 ml, twee tot drie keer per week afhankelijk van het hemoglobinegehalte. CosmoFer kan echter, indien de klinische toestand een snelle aanvulling van de ijzervoorraad vereist, ook worden toegediend als een totale dosis infusie tot een totale vervangende dosis overeenkomend met 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht.

CosmoFer injecties mogen niet samen met orale ijzerpreparaten worden gebruikt, omdat de opname van het oraal gegeven ijzer hierdoor wordt verminderd (zie rubriek 4.5).

Intraveneuze druppelinfusie

CosmoFer moet uitsluitend verdund worden met een 0,9% natriumchlorideoplossing (fysiologische zoutoplossing) of met een 5% glucoseoplossing. In een dosis van 100-200 mg ijzer (2-4ml) kan CosmoFer verdund worden in 100 ml. De eerste 25 mg ijzer moet bij elke toediening over een periode van 15 minuten worden geïnfundeed. Indien er zich tijdens deze periode geen bijwerkingen voordoen, kan de rest van het infuus gegeven worden met een toedieningssnelheid van niet meer dan 100 ml in 30 minuten.

Intraveneuze injectie

CosmoFer kan in een dosis van 100-200 mg ijzer (2-4 ml) als langzame intraveneuze injectie (0,2 ml/min) worden toegediend, bij voorkeur verdund in 10-20 ml 0,9% natriumchloride- of 5 % glucoseoplossing. Alvorens een langzame intraveneuze injectie toe te dienen moet er bij elke toediening 25 mg ijzer langzaam in een tijdspanne van 1 tot 2 minuten worden geïnjecteerd. Als er binnen 15 minuten geen bijwerkingen optreden, kan de rest van de te injecteren dosis gegeven worden.

Totale dosis infusie

Onmiddellijk voor het toedienen, wordt de totale benodigde hoeveelheid CosmoFer zoals die bepaald is door middel van de tabel of via berekening, aseptisch toegevoegd aan het vereiste volume, in het algemeen 500 ml steriele fysiologische zoutoplossing of 5% glucoseoplossing. De totale hoeveelheid CosmoFer, tot 20 mg/kg lichaamsgewicht, wordt intraveneus geïnfundeerd over een periode van 4-6 uur. De eerste 25 mg ijzer moet over een periode van 15 minuten worden geïnfundeerd. De patiënt moet gedurende deze periode onder nauwkeurig medisch toezicht staan. Indien er zich tijdens deze periode geen bijwerkingen voordoen, kan de rest van het infuus gegeven worden. De infusiesnelheid kan hierbij progressief worden verhoogd tot 45 - 60 druppels per minuut. De patiënten moeten onder zorgvuldige observatie blijven gedurende de periode dat het infuus loopt en tot ten minste 30 minuten na afloop ervan.

Totale Dosis Infusie (TDI) is in verband gebracht met een toename van het optreden van bijwerkingen, in het bijzonder van vertraagde, op overgevoeligheid lijkende reacties. Het intraveneus toedienen van CosmoFer in de vorm van een totale dosis infuus mag uitsluitend in het ziekenhuis plaatsvinden.

Injectie in het dialyse-apparaat

CosmoFer kan gedurende een hemodialyse-behandeling rechtstreeks in het veneuze deel van de bloedlijn worden geïnjecteerd volgens dezelfde methode als beschreven voor intraveneuze toediening.

Intramusculaire injectie

De vereiste totale dosis CosmoFer wordt bepaald op basis van de doseringstabel of door berekening. Ze wordt toegediend als een reeks van onverdunde injecties tot 100 mg ijzer (2.0 ml) per injectie, bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. Als de patiënt matig actief is, kunnen de injecties dagelijks toegediend worden in de bilspier, waarbij men de injectie afwisselt in elk van beide bilspieren. Bij inactieve of bedlegerige patiënten, moet de frequentie van de injecties verminderd worden tot één- of tweemaal per week.

CosmoFer moet gegeven worden via een diepe intramusculaire injectie om de kans op subcutane verkleuring te minimaliseren. Het mag uitsluitend in de spiermassa van het bovenste buitenkwadrant van de bilspier geïnjecteerd worden – nooit in de arm of in een ander onbedekt deel van het lichaam. Bij normale volwassenen moet een naald van 20-21 gauge van minstens 50 mm lang gebruikt worden. Bij obese patiënten moet de lengte 80-100 mm bedragen, terwijl er bij kleine volwassenen een kortere en smallere naald (23 gauge x 32 mm) gebruikt wordt. De patiënt moet in laterale positie liggen met de injectieplaats boven of recht op staan waarbij hij steunt op het andere been dan datgene waarin de injectie wordt toegediend. Om injectie of lekkage in het onderhuidse weefsel te voorkomen, wordt de Z-track techniek (laterale verplaatsing van de huid voor de injectie) aanbevolen. CosmoFer moet rustig en gelijkmatig geïnjecteerd worden. Het is belangrijk enkele seconden te wachten voor men de naald terugtrekt, om de spier de gelegenheid te geven het geïnjecteerde volume op te nemen. Om lekkage via de injectieroute te voorkomen, moet de patiënt geïnstrueerd worden niet over de injectieplaats te wrijven.

Berekening van de dosis

a) IJzer aanvulling bij patiënten met ijzerdeficiëntie-anemie

De factoren die in de formule voorkomen worden in het onderstaande verduidelijkt. De vereiste dosis moet per individu worden aangepast aan het totale ijzertekort, berekend door middel van de volgende formule (hemoglobine in g/l of mmol/l).

Totale dosis (mg Fe) – Hb in g/l:

Lichaamsgewicht (kg) x (beoogde Hb – huidige Hb) (g/l) x 0.24 + mg ijzer voor ijzervoorraden

De factor 0.24 is gebaseerd op de volgende veronderstellingen:

- a) bloedvolume 70 ml/kg lichaamsgewicht \approx 7% lichaamsgewicht
- b) ijzergehalte van de hemoglobine 0.34%

Factor 0.24 = $0.0034 \times 0.07 \times 1000$ (conversie van g naar mg).

Totale dosis (mg Fe) – Hb in mmol/l:

Lichaamsgewicht (kg) x (beoogde Hb in mmol/l – huidige Hb in mmol/l) x 3.84 + mg ijzer voor ijzervoorraden

De factor 3.84 is gebaseerd op de volgende veronderstellingen:

- a) bloedvolume 70 ml/kg lichaamsgewicht \approx 7% lichaamsgewicht
- b) ijzergehalte van de hemoglobine 0.34%
- c) factor voor de conversie van hemoglobine g/l naar mmol/l is 0.06205

Factor 3.84 = $0.0034 \times 0.07 \times 1000 / 0.06205$

In de onderstaande tabel is het aantal milliliters CosmoFer injectievloeistof aangegeven, dat gebruikt moet worden bij de verschillende graden van ijzerdeficiënte-anemie.

De getallen die weergegeven zijn in de onderstaande tabel zijn gebaseerd op een beoogd hemoglobinegehalte van 150 g/l of 9.3 mmol/l en een ijzervoorraad van 500 mg, hetgeen van toepassing is bij een lichaamsgewicht van meer dan 35 kg.

Hoewel er tussen mannen en vrouwen duidelijke verschillen zijn in lichaamsbouw en gewichtsverdeling, zijn de begeleidende tabel en de formules geschikte middelen om de totale ijzerbehoefte te schatten. Deze totale ijzerbehoefte weerspiegelt de hoeveelheid ijzer die nodig is om de hemoglobineconcentratie weer op een normaal of bijna normaal niveau te brengen en bovendien de extra hoeveelheid die nodig is om de ijzervoorraad op een adequate wijze aan te vullen bij de meeste personen met een matig of sterk verlaagde hemoglobinespiegel. Er moet aan herinnerd worden dat ijzerdeficiënte-anemie pas zichtbaar wordt nadat alle ijzervoorraden uitgeput zijn. Daarom dient de therapie niet alleen gericht te zijn op het aanvullen van het aan hemoglobine gebonden ijzer maar ook op aanvulling van de ijzervoorraden.

Als de totale benodigde dosis de maximaal toegestane dagelijkse dosis overschrijdt, moet de toediening ervan verdeeld worden. Een toename binnen enkele dagen van het aantal reticulocyten in het bloed is een bewijs van een therapeutische respons op de toediening van CosmoFer. Serum ferritinespiegels zijn in het algemeen een goede graadmeter voor de aanvulling van de ijzervoorraden. Bij dialysepatiënten die CosmoFer gebruiken kan het echter zijn dat dit verband niet geldt.

Totale dosis CosmoFer in Milliliters die moet
worden toegediend bij ijzerdeficiënte-anemie

Hemoglobine gehalte	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
Lichaamsgewicht (kg)						
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

Opmerking: De tabel en bijbehorende formules zijn alleen toepasbaar voor het bepalen van de dosering bij patiënten met een ijzerdeficiënte-anemie. Zij dienen niet gebruikt te worden voor het bepalen van de dosering bij patiënten die behoefte hebben aan ijzersuppletie wegens bloedverlies.

b) Ijzersuppletie bij bloedverlies

De ijzertherapie bij patiënten met bloedverlies moet er op gericht zijn de verloren hoeveelheid ijzer te vervangen door een daarmee overeenkomende hoeveelheid. De weergegeven tabel en formules zijn niet toepasbaar als eenvoudige ijzer vervangingswaarden. Het kwantitatief schatten van het periodieke bloedverlies en de hematocriet van het individu gedurende het bloedingsvoorval biedt een geschikte methode om de vereiste ijzerdosis te berekenen.

De dosis CosmoFer die nodig is om het ijzertekort te compenseren wordt berekend met behulp van de volgende formules:

- Indien bekend is hoeveel het bloedverlies bedraagt: het toedienen van 200 mg i.v. ijzer (4 ml CosmoFer) resulteert in een hemoglobinetoenname equivalent aan 1 eenheid bloed (= 400 ml met een Hb-gehalte van 150g Hb/l of 9.3 mmol Hb/l – equivalent aan 0.34% van 0.4x150 of 204 mg ijzer).

IJzer dat moet worden aangevuld [mg] = aantal eenheden bloedverlies x 200

Benodigde milliliters CosmoFer = aantal eenheden bloedverlies x 4.

- Indien het Hb-gehalte verlaagd is: gebruik de voorgaande formule, er rekening mee houdend dat de ijzervoorraad niet hoeft te worden aangevuld.

Hoeveelheid ijzer in mg dat moet worden aangevuld = lichaamsgewicht (kg) x 0.24 x (beoogde Hb in g/l – huidige Hb in g/l).

Of

Hoeveelheid ijzer in mg dat moet worden aangevuld = lichaamsgewicht (kg) x 3.84 x (beoogde Hb in mmol/l – huidige Hb in mmol/l).

Bij voorbeeld: lichaamsgewicht 60 kg, Hb-tekort = 10 g/l of 0.62 mmol/l:

IJzer dat moet worden aangevuld = 60 x 0.24 x 10 = 60 x 3.84 x 0.62=143 mg

(≈ 3 milliliter CosmoFer).

4.3 **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten.

Anemie die niet wordt veroorzaakt door ijzertekort (b.v. hemolytische anemie).

IJzer-'overload' of stoornissen in het ijzerverbruik (b.v. hemochromatose, hemosiderose).

Gedecompenseerde levercirrose en hepatitis.

Acute of chronische infecties, omdat parenterale ijzertoeiening bacteriële of virale infecties kan verergeren.

Acuut nierfalen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Overgevoeligheidsreacties zijn eveneens gemeld na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen waarbij toen geen bijwerkingen optraden. Er zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Het risico is hoger voor patiënten met bekende allergieën, met inbegrip van geneesmiddelallergieën, alsmede voor patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of andere atopische allergie.

Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

CosmoFer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Elke patiënt dient tenminste 30 minuten na elke injectie met CosmoFer te worden geobserveerd op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoeligheidsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden moet indien nodig worden gegeven.

De intramusculaire en subcutane injectie van ijzerkoolhydraat complexen in zeer hoge doses induceerden in dierexperimenten sarcomen bij ratten, muizen, konijnen, mogelijk bij hamsters maar niet bij cavia's. Uit de tot nu toe bekende gegevens en op grond van de onafhankelijke beoordeling van deze gegevens kan men concluderen dat het risico op de vorming van een sarcoom bij de mens minimaal is.

Als een i.v. injectie te snel wordt toegediend, kunnen hypotensieve voorvallen optreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CosmoFer injecties dienen niet tegelijk met orale ijzerpreparaten te worden toegediend, omdat de resorptie van het oraal toegediende ijzer dan wordt verminderd. Orale ijzertherapie mag niet binnen 5 dagen na de laatste CosmoFer injectie worden gestart.

Er is melding gemaakt van een bruine verkleuring van het serum verkregen uit een bloedmonster dat vier uur na toediening van hoge doses ijzerdextraan (5 ml of meer) werd afgenomen.

Het geneesmiddel kan de oorzaak zijn van schijn verhoogde serum bilirubinespiegels en vals verlaagde serum calciumspiegels.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met CosmoFer uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Bij dieren werd toxiciteit met betrekking tot de voortplanting gezien (zie rubriek 5.3). Een zorgvuldige risico/batenevaluatie is daarom vereist vóór gebruik tijdens de zwangerschap en CosmoFer mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Een ijzerdeficiëntieanemie die zich in het eerste trimester van de zwangerschap voordoet, kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzersupplementen. Behandeling met CosmoFer moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als foetus.

Foetale bradycardie kan optreden na toediening van parenteraal ijzer door een overgevoeligheidsreactie bij de moeder. Het is over het algemeen voorbijgaand. De ongeboren baby moet zorgvuldig gecontroleerd worden tijdens intraveneuze toediening van parenteraal ijzer aan zwangere vrouwen.

Het is onbekend of het ijzerdextraancomplex in menselijke of dierlijke borstvoeding wordt uitgescheiden. CosmoFer moet bij voorkeur niet gebruikt worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Men kan verwachten dat bij ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen zullen optreden. Deze zijn voornamelijk dosisafhankelijk.

Anafylactoïde reacties komen soms voor en omvatten urticaria, huiduitslag, jeuk, misselijkheid en rillen. Als zich verschijnselen voordoen die wijzen op een anafylactoïde reactie, moet toediening onmiddellijk gestaakt worden.

Acute, ernstige anafylactische reacties zijn zeer zeldzaam. Deze treden gewoonlijk op binnen een paar minuten nadat de toediening is gestart en worden in het algemeen gekarakteriseerd door het plotseling optreden van ademhalingsproblemen en/of cardiovasculaire collaps; er zijn gevallen gemeld met dodelijke afloop.

Vertraagde reacties zijn goed beschreven en kunnen ernstig zijn. Zij worden gekenmerkt door gewrichtspijn, spierpijn en soms koorts. Deze beginnen enkele uren tot vier dagen na de toediening. De verschijnselen duren gewoonlijk twee tot vier dagen en verdwijnen spontaan of na gebruik van eenvoudige pijnstillers.

De gewrichtspijn bij reumatoïde artritis kan verergeren. Plaatselijke reacties waarvan melding wordt gemaakt zijn pijn en ontsteking op of rond de plaats waar geïnjecteerd wordt en plaatselijke ontstekingsreacties van de ader.

Na intramusculaire injectie werden er locale complicaties ter hoogte van de injectieplaats waargenomen, zoals verkleuring van de huid, bloeding, vorming van steriele abscessen, weefselnecrose of atrofie en pijn.

	Soms (>1/1000, <1/100)	Zelden (>1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend
Orgaansysteem				

Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Hemolyse	
Hartaandoeningen		Ritmestoornissen, tachycardie	Foetale bradycardie, hartkloppingen	Kounis-syndroom
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Voorbijgaande doofheid	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, buikpijn	Diarree		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Warmtegevoel	Vermoeidheid Pijn op en bruine verkleuring van de plaats van injectie		Influenza-achtige ziekte die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactoïde reacties, daarbij inbegrepen, dyspneu, urticaria, huiduitslag, jeuk, misselijkheid en rillen		Acute ernstige anafylactoïde reacties (plotseling optredende ademhalingsproblemen en/of cardiovasculaire collaps)	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Kramp	Spierpijn		
Zenuwstelselaandoeningen	Troebel zien, gevoelloosheid	Bewusteloosheid, collaps, duizeligheid, rusteloosheid, tremor	Hoofdpijn, paresthesie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Pijn op de borst		
Psychische stoornissen		Stemmingsveranderingen		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Opvliegers, pruritus, huiduitslag	Angio-oedeem, transpireren		
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	Hypertensie	

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het ijzer(III)hydroxidedextraan complex in de CosmoFer injectie heeft een erg lage toxiciteit. Het preparaat wordt goed verdragen en de kans op een toevallige overdosering is minimaal.

Overdosering kan acute ijzer “overload” veroorzaken, hetgeen zich kan voordoen als hemosiderose. Ondersteunende maatregelen zoals het toedienen van ijzerchelaatvormers kunnen genomen worden.

Bij chronisch herhaalde toediening van hoge doses ijzer, zal de overmaat ijzer in de lever accumuleren en een ontstekingsproces veroorzaken dat tot fibrose kan leiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Parenteraal ijzerpreparaat, ATC-code: B03AC

CosmoFer oplossing voor injectie bevat ijzer in de vorm van een stabiel ijzer(III)hydroxidedextraancomplex, dat analoog is aan de fysiologische vorm van ijzer, ferritine (ferrihydroxide-fosfaat-eiwit-complex). Het ijzer is beschikbaar in een niet-geïoniseerde wateroplosbare vorm. Het heeft een bijzonder lage toxiciteit en kan in hoge doses worden gegeven.

Ongeveer 7 tot 9 dagen na het intraveneus toedienen van CosmoFer wordt de hoogste waarde van het ferritine in het serum bereikt, waarna deze na ongeveer 3 weken terugkeert naar de uitgangswaarde.

Onderzoek naar ijzervoorraden in het beenmerg kunnen na ijzerdextraantherapie voor langere tijd zinloos zijn daar het overtollige ijzerdextraan achter kan blijven in de cellen van het reticulo-endotheliaal systeem.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na i.v. infusie wordt het ijzerdextraan snel opgenomen door de cellen van het reticulo-endotheliaal systeem (RES), in het bijzonder in de lever en de milt, waaruit het ijzer langzaam wordt afgegeven en gebonden wordt aan eiwitten.

Na toediening kan gedurende de daaropvolgende 6-8 weken een toename van de hematopoïese worden waargenomen. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 5 uur voor het circulerend ijzer en 20 uur voor het totale ijzer (gebonden en circulerend).

Het circulerend ijzer wordt uit het plasma verwijderd door de cellen van het reticulo-endotheliaal systeem, die het complex splitsen in de componenten ijzer en dextraan. Het ijzer wordt onmiddellijk gebonden aan de beschikbare eiwitfracties om hemosiderine of ferritine, de fysiologische vormen waarin ijzer voorkomt, te vormen, alsook in mindere mate aan transferrine. Dit ijzer, dat fysiologisch gereguleerd wordt, vult de hemoglobine en de uitgeputte ijzervoorraden aan.

Ijzer wordt niet gemakkelijk uit het lichaam geëlimineerd en accumulatie ervan kan toxisch zijn. Door de grootte van het complex (165000 Dalton) wordt het niet via de nieren uitgescheiden. Kleine hoeveelheden ijzer worden via de urine en feces uitgescheiden.

Na intramusculaire injectie, wordt ijzerdextraan vanuit de injectieplaats geabsorbeerd in de capillairen en het lymfestelsel. Het grootste deel van het intramusculair toegediend ijzerdextraan wordt binnen 72 uur geabsorbeerd; de rest van het ijzer wordt grotendeels geabsorbeerd in de volgende 3 à 4 weken.

Dextraan wordt ofwel gemetaboliseerd ofwel als zodanig uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is gemeld dat bij proeven met niet-anemische zwangere dieren CosmoFer in hoge enkelvoudige doses boven de 125mg/kg, teratogeen is en vruchtdood kan veroorzaken. De hoogste dosis die voor klinisch gebruik wordt aanbevolen is 20 mg/kg. Van deze studies is echter geen gedetailleerde informatie beschikbaar.

Hoge doses ijzerdextraancomplexen vertoonden bij studies naar genotoxiciteit in vitro en in vivo mutagene activiteit. Het belang van deze resultaten is echter niet duidelijk. In subtoxische dosering was ijzerdextraan niet mutageen.

Uit het preklinische veiligheidsonderzoek zijn verder geen voor de voorschrijver relevante gegevens naar voren gekomen, dan die welke reeds beschreven zijn in de andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumhydroxide (om de pH in te stellen)
Zoutzuur (om de pH in te stellen).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden voor 2 ml, 5 ml en 10 ml ampullen.

Om microbiologische redenen moet het product onmiddellijk na het aanbreken van de ampul worden gebruikt.

Na verdunnen:

Uit gegevens verkregen tijdens gebruik is een chemische en fysische stabiliteit gebleken van 24 uur bij 25°C.

Op grond van microbiologische overwegingen dient het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden. Indien toediening niet onmiddellijk gebeurt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de duur van en de condities waaronder opslag plaats heeft. Dit dient in het algemeen niet langer dan 24 uur bij 2-8°C te zijn tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaats gevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Niet bevroren.

Zie rubriek 6.3 voor informatie over het bewaren van het verdunde product.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampullen type 1. De ampul bevat één dosis.

Verpakkingsgrootte: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 10 x 5 ml, 2 x 10 ml en 5 x 10 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor gebruik de ampullen visueel controleren op neerslagen en beschadigingen. Uitsluitend ampullen gebruiken waarvan de inhoud homogeen is en die geen neerslag bevatten.

CosmoFer is uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik. Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

CosmoFer mag alleen gemengd worden met 0,9% natriumchloride oplossing of 5% glucose oplossing. Er mogen geen andere verdunningsvloeistoffen of therapeutische middelen worden gebruikt.

De gereconstitueerde injectievloeistof moet visueel beoordeeld worden vóór het gebruik.

Uitsluitend heldere oplossingen vrij van deeltjes mogen gebruikt worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 25702

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 februari 2001

Datum van laatste hernieuwing: 6 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 januari 2020