

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CosmoFer 50 mg/ml Injektionslösung und Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 2 ml enthält:

Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex 625 mg, entsprechend 100 mg Eisen(III).

1 Ampulle zu 5 ml enthält:

Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex 1562,5 mg, entsprechend 250 mg Eisen(III).

1 Ampulle zu 10 ml enthält:

Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex 3125 mg, entsprechend 500 mg Eisen(III).

1 ml Lösung entspricht 50 mg Eisen-(III).

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung und Infusionslösung.
Eine dunkelbraune Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung nur bei Erwachsenen

CosmoFer ist angezeigt für die Behandlung eines Eisenmangels bei folgenden Indikationen:

- wenn orale Eisenpräparate nicht angewendet werden können, z. B. aufgrund von Unverträglichkeit oder bei nachgewiesener mangelnder Wirksamkeit einer oralen Eisentherapie.
- bei klinischer Notwendigkeit zur raschen Auffüllung der Eisenspeicher.

Der Diagnose eines Eisenmangels müssen entsprechende Laboruntersuchungen vorausgehen (z. B. Serumferritin, Serum-eisen, Transferrinsättigung und hypochrome Erythrozyten).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Während und nach jeder Anwendung von CosmoFer müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden.

CosmoFer sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardio-pulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Der Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach jeder CosmoFer-Injektion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung

CosmoFer-Injektionslösung kann durch intravenöse Tropfinfusion oder langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Die intravenöse Infusion sollte jedoch bevorzugt werden, weil diese das Risiko hypotensiver Krisen reduzieren hilft. CosmoFer kann auch als unverdünnte Lösung intramuskulär verabreicht werden.

Erwachsene und ältere Patienten

Die kumulative Gesamtdosis von CosmoFer wird durch den Hämoglobinspiegel und das Körpergewicht bestimmt. Die Dosis und das Dosierungsschema für CosmoFer müssen für jeden Patienten individuell auf Grundlage des berechneten Gesamteisenmangels festgelegt werden.

Kinder (unter 14 Jahre)

CosmoFer wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern (unter 14 Jahren) aufgrund des Fehlens von Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Dosierung

In der Regel wird abhängig vom Hämoglobinspiegel ein Dosierungsschema von 100–200 mg Eisen, entsprechend 2–4 ml, 2–3 mal wöchentlich empfohlen. Falls eine rasche Auffüllung der Eisenspeicher klinisch erforderlich ist, kann CosmoFer als Gesamtdosisinfusion bis zu einer Gesamtmenge von maximal 20 mg Eisen/kg Körpergewicht verabreicht werden.

CosmoFer-Injektionslösung sollte nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten angewendet werden, da die Resorption von oral verabreichtem Eisen dadurch reduziert wird (siehe Abschnitt 4.5).

Intravenöse Tropfinfusion:

CosmoFer darf nur mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (isotonischer Kochsalzlösung) oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden. Eine Dosis von 100–200 mg Eisen (2–4 ml) kann mit 100 ml verdünnt werden. Die ersten 25 mg Eisen sollten jeweils über einen Zeitraum von 15 Minuten infundiert werden. Treten während dieses Zeitraums keine Nebenwirkungen auf, sollte die Restmenge mit einer Infusionsrate von maximal 100 ml/30 Minuten verabreicht werden.

Intravenöse Injektion:

CosmoFer kann in einer Dosis von 100–200 mg Eisen (2–4 ml) langsam intravenös injiziert werden (0,2 ml/min), vorzugsweise verdünnt in 10–20 ml 0,9%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Glukoselösung. Vor der jeweiligen Verabreichung einer langsamen intravenösen Injektion sollten 25 mg Eisen langsam über einen Zeitraum von 1 bis 2 Minuten injiziert werden. Falls innerhalb von 15 Minuten keine Nebenwirkungen auftreten, kann die Restmenge injiziert werden.

Gesamtdosisinfusion:

Unmittelbar vor Verabreichung der erforderlichen CosmoFer-Gesamtdosis, die anhand der Dosierungstabelle oder durch Berechnung bestimmt wird, wird diese unter aseptischen Bedingungen zu der erforderlichen Menge, normalerweise 500 ml sterile 0,9%ige Natriumchlorid- oder 5%ige Glukoselösung, hinzugegeben. Die Gesamtdosis CosmoFer, bis zu 20 mg/kg Körpergewicht, wird über einen Zeitraum von 4–6 Stunden intravenös infundiert. Die ersten 25 mg Eisen sollten über einen Zeitraum von 15 Minuten infundiert werden. Während dieses Zeitraums muss der Patient medizinisch streng überwacht werden. Sind während dieses Zeitraums keine Nebenwirkungen aufgetreten, sollte die Restmenge infundiert werden. Die Infusionsrate kann schrittweise auf 45 bis 60 Tropfen pro Minute erhöht werden. Der Patient sollte während der Infusion und

mindestens 30 Minuten nach Beendigung sorgfältig überwacht werden.

Gesamtdosisinfusionen (GDI) sind mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, insbesondere mit verzögerten Überempfindlichkeitsreaktionen, in Zusammenhang gebracht worden. Daher sollte eine intravenöse Verabreichung von CosmoFer als Gesamtdosisinfusion nur im Krankenhaus durchgeführt werden.

Injektion in den Dialysator:

CosmoFer kann während einer Hämodialysebehandlung direkt in die venöse Seite des Dialysators verabreicht werden; die Verfahrensweisen sind bei der intravenösen Anwendung beschrieben.

Intramuskuläre Injektion:

Die erforderliche Gesamtdosis von CosmoFer wird entweder anhand der Dosierungstabelle oder durch Berechnung bestimmt. Abhängig vom Körpergewicht des Patienten wird sie in mehreren unverdünnten Injektionen von jeweils bis zu 100 mg Eisen (2,0 ml) verabreicht. Bei mäßig aktiven Patienten können die Injektionen täglich abwechselnd in die Glutealregion verabreicht werden. Bei inaktiven oder bettlägerigen Patienten sollte die Häufigkeit der Injektionen auf ein- oder zweimal wöchentlich reduziert werden.

CosmoFer muss tief in den Muskel injiziert werden, um das Risiko einer subkutanen Verhärtung zu minimieren. Es sollte nur in die Muskelmasse des oberen äußeren Quadranten der Glutealregion injiziert werden – niemals in den Arm oder andere exponierte Stellen. Bei normalgewichtigen Erwachsenen sollte eine 20–21er Nadel mit mindestens 50 mm Länge benutzt werden. Bei adipösen Patienten sollte eine Nadellänge von 80–100 mm, bei kleinen Erwachsenen eine kürzere und dünnere Nadel (23er x 32 mm) benutzt werden. Der Patient sollte die Seitenlage einnehmen, bei der die Injektionsstelle möglichst weit oben liegt, oder stehen und dabei das Gewicht auf das der Injektionsstelle gegenüberliegende Bein verlagern. Zur Vermeidung einer Injektion oder eines Auslaufens in subkutanes Gewebe wird die Z-track-Methode (seitliches Zusammenziehen der Haut vor der Injektion) empfohlen. CosmoFer wird langsam und gleichmäßig injiziert. Es ist wichtig, nach der Injektion einige Sekunden zu warten, ehe man die Nadel herauszieht, damit die Muskelmasse das Injektionsvolumen aufnehmen kann. Um ein Herauslaufen aus der Injektionsbahn zu vermeiden, sollte der Patient angehalten werden, an der Injektionsstelle nicht zu kratzen.

Berechnung der Dosis:

- a) Eisensubstitution bei Patienten mit Eisenmangelanämie

Faktoren, die für die Berechnung herangezogen werden, sind im Folgenden aufgeführt. Die erforderliche Dosis muss individuell entsprechend dem Gesamteisenmangel auf Grundlage der folgenden Formeln berechnet werden (je nachdem ob der Hämoglobinwert in g/l oder mmol/l vorliegt):

Gesamtdosis (mg Eisen) – Hämoglobinwert in g/l:

$\text{Körpergewicht [in kg]} \times (\text{Hb Soll} - \text{Hb Ist}) [\text{in g/l}] \times 0,24 + \text{mg Eisen für Eisenspeicher}$

Der Faktor 0,24 wird aus folgenden Annahmen abgeleitet:

- a) Blutvolumen 70 ml/kg Körpergewicht $\approx 7\%$ des Körpergewichts
- b) Eisengehalt des Hämoglobins 0,34 %
Faktor 0,24 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (Umrechnung von g in mg).

Gesamtdosis (mg Eisen) – Hämoglobin in mmol/l:

$\text{Körpergewicht [in kg]} \times (\text{Hb Soll} - \text{Hb Ist}) [\text{in mmol/l}] \times 3,84 + \text{mg Eisen für Eisenspeicher}$.

Der Faktor 3,84 wird aus folgenden Annahmen abgeleitet:

- a) Blutvolumen 70 ml/kg Körpergewicht $\approx 7\%$ des Körpergewichts
- b) Eisengehalt des Hämoglobins 0,34 %
- c) Umrechnungsfaktor für Hämoglobin von g/l in mmol/l ist 0,06205
Faktor 3,84 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000 / 0,06205$

Die nachfolgende Tabelle gibt die Menge an CosmoFer-Injektionslösung in ml an, die bei Eisenmangelanämie unterschiedlichen Schweregrads anzuwenden ist.

Die Zahlen in der folgenden Tabelle beruhen auf einem Soll-Hämoglobinwert von 150 g/l oder 9,3 mmol/l und einem Eisenspeicher von 500 mg. Diese Werte gelten für ein Körpergewicht ab 35 kg.

Hinsichtlich Körperbau und Körpergewicht bestehen zwar erhebliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen, dennoch bieten die vorliegende Tabelle und die Formeln eine zweckmäßige Methode zur Ermittlung des Gesamteisenbedarfs. Dieser Gesamteisenbedarf gibt die Eisenmenge wieder, die bei den meisten Patienten mit mäßig oder stark verminderten Hämoglobinspiegeln zur Wiederherstellung von normalen bzw. fast normalen Werten erforderlich ist und die zusätzlich eine ausreichende Auffüllung des Eisendepots ermöglicht. Dabei ist zu beachten, dass eine Eisenmangelanämie erst dann auftritt, wenn die gesamten Eisenreserven nahezu erschöpft sind. Die Behandlung sollte daher nicht nur auf eine Auffüllung des Hämoglobineisens, sondern auch auf eine Auffüllung der Eisenspeicher abzielen.

Wenn die erforderliche Gesamtdosis die erlaubte Tageshöchstdosis überschreitet, muss die Dosis aufgeteilt werden. Anzeichen einer therapeutischen Wirkung sind innerhalb weniger Tage nach Verabreichung von CosmoFer anhand eines Anstiegs der Retikulozytenzahl feststellbar. Die Ferritinspiegel im Serum bieten normalerweise eine gute Orientierung für das Auffüllen der Eisenspeicher. Bei mit CosmoFer behandelten Dialysepatienten trifft dieser Zusammenhang möglicherweise nicht immer zu.

Siehe Tabelle

Anmerkung: Die Tabelle und die ihr zugrunde liegenden Formeln gelten nur für Dosisbestimmungen bei Patienten mit Eisenmangelanämie. Sie dürfen nicht für Dosisbestimmungen bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Eisensubstitution wegen eines Blutverlusts erforderlich ist.

b) Eisensubstitution bei Blutverlust:

Die Eisentherapie bei Patienten mit Blutverlust muss auf eine Substitution der Eisenmenge abzielen, die der durch den Blutverlust verlorengegangenen Menge entspricht. Oben aufgeführte Tabelle und Formeln sind auf eine Eisensubstitution bei Blutverlust nicht anwendbar. Quantitative Schätzungen des periodischen Blutverlusts des Patienten und der Hämatokritwert während der Blutungsperiode bieten eine zweckmäßige Methode zur Berechnung der erforderlichen Eisendosis.

Die zum Ausgleich des Eisendefizits erforderliche CosmoFer-Dosis wird nach folgenden Formeln berechnet:

- Bei bekanntem Volumen des Blutverlusts: Die Verabreichung von 200 mg Eisen i. v. (4 ml CosmoFer) führt zu einem Hämoglobinanstieg, der einer Bluteinheit entspricht (= 400 ml mit einer Hb-Konzentration von 150 g/l oder 9,3 mmol Hb/l – entsprechend 0,34 % von $0,4 \times 150$ oder 204 mg Eisen).
Erforderliche Eisensubstitution [mg] = Anzahl verllorener Bluteinheiten $\times 200$.
Erforderliche ml CosmoFer = Anzahl verllorener Bluteinheiten $\times 4$.
- Bei vermindertem Hämoglobinspiegel: Formeln wie oben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Depoteisen nicht wieder aufgefüllt werden muss.
Erforderliche Eisensubstitution [mg] = Körpergewicht [in kg] $\times 0,24 \times (\text{Hb Soll} - \text{Hb Ist})$ [in g/l].
oder
Erforderliche Eisensubstitution [mg] = Körpergewicht [in kg] $\times 3,84 \times (\text{Hb Soll} - \text{Hb Ist})$ [in mmol/l].
Beispiel: Körpergewicht 60 kg, Hb-Defizit = 10 g/l oder 0,62 mmol/l:
Erforderliche Eisensubstitution = $60 \times 0,24 \times 10 = 60 \times 3,84 \times 0,62 = 143 \text{ mg}$ ($\approx 3 \text{ ml CosmoFer}$)

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen CosmoFer oder einen der in Ab-

schnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate. Nicht durch Eisenmangel verursachte Anämien (z. B. hämolytische Anämie).

Eisenüberladung oder Eisenverwertungsstörungen (z. B. Hämochromatose, Häm siderose).

Patienten mit Asthma, allergischem Ekzem oder anderen atopischen Allergien in der Anamnese sollten nicht mit intravenöser Injektion behandelt werden.

Akute oder chronische Infektionen, da eine parenterale Verabreichung von Eisen bakterielle oder virale Infektionen verschlimmern kann.

Akutes Nierenversagen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Parenteral verabreichte Eisenpräparate können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerwiegende und potenziell tödlich verlaufende anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Injektionen parenteraler Eisenpräparate wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die sich zu einem Kounis-Syndrom entwickelt haben (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können, siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittelallergien, sowie bei solchen mit schwerem Asthma, Ekzem oder anderer atopischer Allergie in der Vorgeschichte.

Bei Patienten mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis) besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei der parenteralen Anwendung von Eisenkomplex-Präparaten.

CosmoFer sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung

Bei Eisenmangelanämie anzuwendende Gesamtdosis von CosmoFer in ml

Hämoglobinkonzentration Körpergewicht (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

anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardio-pulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Jeder Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach jeder CosmoFer-Injektion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden. Wenn während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen oder Anzeichen einer Unverträglichkeit auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Eine Ausrüstung zur kardio-pulmonalen Reanimation sowie zur Behandlung einer akuten anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion sollte verfügbar sein, einschließlich einer injizierbaren 1:1.000 Adrenalinlösung. Falls erforderlich, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden erfolgen.

Intravenöse und subkutane Injektionen von Eisen-Kohlenhydrat-Komplexen in sehr hohen Dosen führten in Tierversuchen an Ratten, Mäusen, Kaninchen, möglicherweise bei Hamstern, nicht aber bei Meerschweinchen, zu Sarkomen. Gesammelte Informationen und unabhängige Bewertungen deuten darauf hin, dass das Risiko einer Sarkomentstehung beim Menschen minimal ist.

Bei zu rascher intravenöser Applikation kann es zu hypotensiven Krisen kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CosmoFer sollte nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten angewendet werden, da die Resorption von oral verabreichtem Eisen dadurch reduziert wird. Eine orale Eisentherapie sollte frühestens fünf Tage nach der letzten Injektion von CosmoFer aufgenommen werden.

Berichten zufolge führten hohe Dosen von Eisen-Dextran (5 ml oder mehr) zu einer braunen Verfärbung des Serums von Blutproben, die vier Stunden nach Applikation des Eisen-Dextrans entnommen wurden.

Das Arzneimittel kann zu falsch-erhöhten Werten für Serum-Bilirubin und zu falsch-erniedrigten Werten für Serum-Kalzium führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien zu einer Anwendung von CosmoFer bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher vor Anwendung während der Schwangerschaft erforderlich und CosmoFer sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn es ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Im ersten Trimester einer Schwangerschaft auftretende Eisenmangelanämien können in vielen Fällen mit oral verabreichten Eisenpräparaten behandelt werden. Die Behandlung mit CosmoFer sollte auf das zweite und dritte Trimester begrenzt werden, sofern der Nutzen der Therapie höher als das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus eingeschätzt wird.

Nach parenteraler Eisengabe kann es zu fetaler Bradykardie kommen. Diese ist in der Regel vorübergehend und tritt infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion der Mutter auf. Das ungeborene Kind sollte während einer intravenösen Verabreichung parenteraler Eisenpräparate an schwangere Frauen sorgfältig überwacht werden.

Es ist nicht bekannt, ob der Eisen-Dextran-Komplex in die Muttermilch übergeht. Daher wird von einer Anwendung von CosmoFer während der Stillzeit abgeraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Erfahrungsgemäß treten bei ungefähr 5 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Diese sind überwiegend dosisabhängig.

Anaphylaktoide Reaktionen treten gelegentlich auf und äußern sich in Urtikaria, Hautausschlag, Juckreiz, Übelkeit und Schüttelfrost. Bei Anzeichen von anaphylaktoide Reaktionen muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

Akute schwere anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten. Sie treten meist innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Verabreichung auf und äußern sich durch plötzliche Atemnot und / oder kardiovaskulären Kollaps; über Auswirkungen mit tödlichem Verlauf wurde berichtet.

Verzögert auftretende Reaktionen sind ausreichend beschrieben und können schwerwiegend sein. Sie äußern sich in Arthralgie, Myalgie und manchmal Fieber. Sie treten innerhalb von mehreren Stunden bis zu vier Tagen nach der Verabreichung auf. Diese Symptome dauern gewöhnlich zwei bis vier Tage und klingen spontan oder nach Anwendung von einfachen Analgetika ab.

Bei rheumatoider Arthritis kann eine Verschlimmerung der Gelenkschmerzen auftreten. Als lokale Reaktionen wurden Schmerzempfindungen und entzündliche Reaktionen sowie Venenentzündungen an und nahe der Applikationsstelle berichtet.

Nach intramuskulärer Injektion wurden Komplikationen an der Applikationsstelle wie Verfärbung der Haut, Blutungen, Bildung von sterilen Abszessen, Gewebnekrosen oder -atrophie und Schmerzen beobachtet.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Der Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex in der CosmoFer-Injektionslösung weist eine sehr geringe Toxizität auf. Das Präparat ist gut verträglich und es besteht nur ein geringes Risiko für eine versehentliche Überdosierung.

Eine Überdosierung kann eine akute Eisenüberladung verursachen, die sich als Häm siderose äußern kann. Als unterstützende Maßnahmen können Eisenchelatbildner eingesetzt werden.

Bei chronisch wiederholter Anwendung von hochdosiertem Eisen sammelt sich das überschüssige Eisen in der Leber an und löst einen Entzündungsprozess aus, der zu einer Fibrose führen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen enthaltende Zubereitung zur parenteralen Anwendung, ATC-Code: B03AC

CosmoFer Injektionslösung enthält Eisen als stabilen Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex, der der physiologischen Form von Eisen, Ferritin (Eisenhydroxid-Phosphat-Protein-Komplex) entspricht. Das Eisen ist in einer nicht-ionischen wasserlöslichen Form verfügbar. Es weist eine sehr geringe Toxizität auf und kann in hohen Dosen verabreicht werden.

Die Ferritinkonzentration im Serum erreicht ungefähr 7 bis 9 Tage nach intravenöser Anwendung von CosmoFer den höchsten Wert und geht langsam innerhalb von etwa 3 Wochen auf den Ausgangswert zurück.

Knochenmarksuntersuchungen bezüglich der Eisenspeicher sind längere Zeit nach einer Behandlung mit Eisen-Dextran nicht sinnvoll, da Rückstände von Eisen-Dextran in den retikuloendothelialen Zellen verbleiben können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eisen-Dextran wird nach i. v. Infusion rasch von den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) aufgenommen, vor allem in Leber und Milz; von dort aus wird das Eisen langsam, an Proteine gebunden freigesetzt. Nach der Anwendung ist eine verstärkte Hämatopoese während der folgenden 6–8 Wochen feststellbar. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 5 Stunden für zirkulierendes Eisen und 20 Stunden für das Gesamteisen (gebunden und zirkulierend).

Die Zellen des retikuloendothelialen Systems nehmen zirkulierendes Eisen aus dem Plasma auf und spalten den Komplex in seine Komponenten Eisen und Dextran. Das Eisen wird sofort an die verfügbaren Protein-komponenten gebunden und bildet Häm siderin oder Ferritin, die physiologischen Eisenformen, oder in geringerem Ausmaß Transferrin. Dieses Eisen, das der physiologischen Regulation unterliegt, dient der Bildung von Hämoglobin und füllt die erschöpften Eisenspeicher wieder auf.

Eisen kann nicht ohne weiteres aus dem Körper eliminiert werden; eine Akkumulation

Organsystem	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Hämolyse	
Herzerkrankungen		Arrhythmien, Tachykardie	Fetale Bradykardie, Palpitationen	Kounis-Syndrom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vorübergehender Hörverlust	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen	Diarrhoe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hitzegefühl	Müdigkeit/ Erschöpfung Schmerzen und braune Pigmentierung an der Injektionsstelle		Grippeähnliche Symptome, die innerhalb weniger Stunden oder mehrerer Tage einsetzen können
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktionen einschließlich Dyspnoe, Urtikaria, Hautausschläge, Juckreiz, Übelkeit und Schüttelfrost		Akute schwere anaphylaktoide Reaktionen (plötzliches Auftreten von Atemnot und / oder kardiovasku- lärem Kollaps)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Krämpfe	Myalgien		
Erkrankungen des Nervensystems	Verschwommenes Sehen, Taubheitsgefühl	Bewusstseinsverlust, Krampfanfälle, Schwindel, Unruhe, Zittern	Kopfschmerzen, Parästhesien	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Brustschmerzen		
Psychiatrische Erkrankungen		Bewusstseinsstörungen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rötungen (Flushing), Pruritus, Hautausschläge	Angioödem, Schwitzen		
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	Hypertonie	

kann daher zu toxischen Schädigungen führen. Wegen seiner Größe (165.000 Dalton) wird der Komplex nicht über die Nieren eliminiert. Kleine Eisenmengen werden über Harn und Fäzes ausgeschieden.

Nach intramuskulärer Injektion wird Eisen-Dextran vom Injektionsort in die Kapillaren und das lymphatische System resorbiert; ein Großteil des intramuskulär verabreichten Eisens wird innerhalb von 72 Stunden resorbiert; der größte Teil des verbleibenden Eisens wird während der darauffolgenden 3–4 Wochen resorbiert.

Dextran wird entweder metabolisiert oder ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei nicht anämischen, trächtigen Tieren hat sich CosmoFer nach Gabe hoher Einzeldosen über 125 mg/kg als teratogen und embryotoxisch erwiesen. Die empfohlene Höchstdosis in der klinischen Anwendung liegt bei 20 mg/kg. Es stehen jedoch keine detaillierten Informationen aus diesen Studien zur Verfügung.

In vitro und in vivo Studien zur Genotoxizität zeigten eine mutagene Aktivität nach der Verabreichung von hochdosierten Eisen-Dextran-Komplexen. Die Bedeutung dieser Befunde ist jedoch nicht klar. Eisen-Dextran war in subtoxischen Dosierungen nicht mutagen.

Es liegen keine präklinischen Daten von Relevanz für den Verordner außer den bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation erwähnten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

CosmoFer darf nur mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate für 2 ml, 5 ml und 10 ml Ampullen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach Öffnen des Behältnisses angewendet werden.

Nach Verdünnung:
Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die gebrauchsfertigen Zubereitungen für bis zu 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach ihrer Herstellung verwendet werden. Wenn sie nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die

Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist sie nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nicht einfrieren.

Zur Aufbewahrung des verdünnten Produktes: siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Farblose Ampullen aus Glas, Typ 1 Glasampullen. Einzeldosisbehältnisse.

Packung mit 5 Ampullen zu je 2 ml
Packung mit 10 Ampullen zu je 2 ml
Packung mit 10 Ampullen zu je 5 ml
Packung mit 2 Ampullen zu je 10 ml
Packung mit 5 Ampullen zu je 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Prüfen Sie die Ampullen vor Gebrauch auf Sedimente und Beschädigungen. Verwenden

Sie nur Ampullen mit homogenen und sedimentfreien Lösungen.

CosmoFer ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Unbenutzte Lösung oder Abfall soll in Übereinstimmung mit den lokalen Richtlinien entsorgt werden.

CosmoFer darf nur mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung oder 5 % Glucose-Lösung verdünnt werden. Andere intravenöse Verdünnungsmedien oder Arzneimittel dürfen nicht verwendet werden.

Die gebrauchsfertige Injektionslösung muss vor der Anwendung visuell geprüft werden.

Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Dänemark

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmacosmos GmbH
Klingholzstraße 7
D-65189 Wiesbaden
Tel: 0611 97774 512
E-mail: info@pharmacosmos.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

50230.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Juni 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

23.03.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt