

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от « » 202 г.
№

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

▼ Данное лекарственное средство является предметом дополнительного мониторинга, что позволит быстро установить новую информацию о безопасности препарата. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое наименование

КосмоФер®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Раствор для инъекций 50 мг/мл

Фармакотерапевтическая группа

Кровь и органы кроветворения. Антианемические препараты. Препараты железа. Препараты железа парентеральные. Железа оксид декстран комплекс.
Код АТХ В03АС06

Показания к применению

Только для взрослых и детей старше 14 лет

- клиническая необходимость быстрого транспорта железа в его депо
- неэффективность или непереносимость препаратов железа для перорального применения.

Диагноз дефицита железа должен основываться на соответствующих лабораторных исследованиях (например, сывороточный ферритин, сывороточное железо, трансферрин, насыщение гипохромных эритроцитов).

Во втором и третьем триместрах беременности лечение препаратом Космофер® должно быть назначено только при наличии крайней необходимости и только после тщательной оценки пользы для матери и потенциального риска для плода.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- первый триместр беременности
- детский возраст до 14 лет
- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из его вспомогательных веществ
- известная серьезная гиперчувствительность к другим парентеральным препаратам железа.
- анемия, не вызванная дефицитом железа (например, гемолитическая анемия)
- перенасыщенность железом организма или нарушения его выведения (т.е. гемохроматоз, гемосидероз)
- декомпенсированный цирроз печени и гепатит
- острая или хроническая инфекция, так как парентеральное введение железа может обострить бактериальные или вирусные инфекции
- острая почечная недостаточность.

Необходимые меры предосторожности при применении

КосмоФер® должен быть разведен только раствором 0,9% хлорида натрия или 5% раствором глюкозы. Разведение другими растворами или терапевтическими средствами не допускается.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Фармацевтические

КосмоФер® не следует назначать, если пациент принимает другие железосодержащие добавки или препараты железа перорально. Раствор для инъекций «КосмоФер®» содержит железо в стабильном водном гидроксид-декстрановом комплексе, который аналогичен физиологической форме железа, ферритину. Препарат характеризуется стабильным коллоидальным комплексом, в центре которого находится железо, окруженное тесно связанными с ним цепочками декстрана. Стерильный раствор имеет нейтральный pH, приблизительно 5,2 – 6,5. Гидроксид натрия или кислота хлороводородная используется для стабилизации pH. Раствор не содержит никаких консервантов. Декстрановые комплексы железа для парентерального введения отличаются своей стабильностью и скоростью освобождения в сыворотке.

Фармакодинамические

Инъекции КосмоФер® не следует назначать параллельно с пероральными препаратами, так как всасывание перорального железа будет снижено. Пероральная железотерапия должна начинаться не раньше 5 дней после принятия последней инъекции КосмоФер®. Необходимо своевременно ставить в известность лечащего врача или фармацевта о любых других лекарственных препаратах, которые вы применяете или недавно применяли, даже если вы приобрели их самостоятельно.

Фармакокинетические

Применение больших доз железа (III)-гидроксид декстранового комплекса (5 мл или более) может придать коричневый цвет сыворотке, в пробах крови взятой через четыре часа после принятия препарата. Лекарство может стать причиной ошибочно повышенного содержания билирубина и сниженного содержания кальция в сыворотке крови.

Другие виды взаимодействия лекарственного средства: информация о взаимодействии препарата КосмоФер® с пищевыми продуктами и табаком отсутствует.

Специальные предупреждения

Парентеральное введение препаратов железа может вызывать реакции гиперчувствительности, включая серьезные и потенциально смертельные анафилактические/анафилактоидные реакции.

О реакциях гиперчувствительности сообщалось и после ранее не вызывавших осложнений доз парентеральных комплексов железа.

Имеются сообщения о реакциях гиперчувствительности, которые прогрессировали до синдрома Коуниса (острый аллергический коронарный спазм, который может привести к инфаркту миокарда).

Риск повышен у пациентов с известными аллергическими реакциями, включая лекарственную аллергию, в том числе у пациентов с тяжелой астмой, экземой или другими атопическими аллергиями в анамнезе.

Также существует повышенный риск развития реакций гиперчувствительности на парентеральные комплексы железа у пациентов с иммунными или воспалительными заболеваниями (например, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом).

Препарат Космофер следует вводить только при наличии персонала, обученного оценке и купированию анафилактических реакций, в условиях, где можно обеспечить полноценную реанимацию. Каждый пациент должен наблюдаться на предмет побочных эффектов в течение не менее 30 минут после каждой инъекции КосмоФера. Если во время введения препарата возникают реакции гиперчувствительности или признаки непереносимости, лечение должно быть немедленно прекращено. Необходимо иметь средства для проведения сердечно-дыхательной реанимации и оборудование для купирования острых анафилактических/анафилактоидных реакций, включая инъекционный раствор адреналина 1мг/мл. При необходимости следует провести дополнительную терапию антигистаминными препаратами и/или кортикостероидами.

Внутримышечное и подкожное введение железозуглеводных комплексов в очень больших дозах в экспериментальных условиях у животных приводило к развитию саркомы у крыс, мышей, кроликов, возможно, хомяков, но не у морских свинок. Совокупная информация и независимая оценка показывают, что риск образования саркомы у человека минимален.

При слишком быстром внутривенном введении возможны гипотензивные эпизоды.

Беременность и период лактации

Адекватные и хорошо контролируемые исследования препарата Космофер у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Поэтому перед применением препарата во время беременности необходимо провести тщательную оценку соотношения риска и пользы, и не следует применять Космофер во время беременности, если в этом нет явной необходимости.

Железодефицитная анемия, возникающая в первом триместре беременности, во многих случаях может быть вылечена пероральным приемом железа. Лечение препаратом Космофер должно быть ограничено вторым и третьим триместрами беременности, если польза от применения препарата перевешивает потенциальный риск для матери и плода. После парентерального введения железа может возникнуть брадикардия плода. Обычно она носит преходящий характер и является следствием реакции гиперчувствительности у матери. При внутривенном введении парентеральных ионов беременным женщинам следует тщательно наблюдать за состоянием будущего ребенка. Неизвестно, выделяется ли комплекс железо-декстран в грудное молоко человека или животных. Предпочтительно не применять КосмоФер в период грудного вскармливания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Данных о влиянии на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами нет.

Рекомендации по применению

Во время и после каждого введения препарата КосмоФер необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет наличия признаков и симптомов реакций гиперчувствительности.

Препарат КосмоФер следует вводить только при наличии персонала, обученного оценке и купированию анафилактических реакций, в условиях, где можно обеспечить полноценную реанимацию. После каждой инъекции препарата КосмоФер пациент должен находиться под наблюдением для выявления побочных эффектов в течение не менее 30 минут (см. раздел Специальные предупреждения).

Введение:

Раствор препарата КосмоФер для инфузий и инъекций может вводиться путем внутривенной капельной инфузии или медленной внутривенной инъекции, из которых предпочтительнее внутривенная капельная инфузия, поскольку она позволяет снизить риск развития гипотензивных эпизодов. Однако КосмоФер может также вводиться в виде неразбавленного раствора внутримышечно.

Взрослые и пожилые

Общая кумулятивная доза препарата КосмоФер определяется уровнем гемоглобина и массой тела. Доза и режим дозирования препарата КосмоФер должны быть индивидуально рассчитаны для каждого пациента на основании расчета общего дефицита железа.

Дети (до 14 лет)

КосмоФер не следует применять у детей. Отсутствует документальное подтверждение эффективности и безопасности.

Режим дозирования

Вычисление дозы:

Обычная рекомендуемая дозировка составляет 100-200 мг железа, что соответствует 2-4 мл, два-три раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина. Однако, если клинические обстоятельства требуют быстрой доставки железа в железохранилища организма, КосмоФер может вводиться в виде инфузии в общей дозе, соответствующей 20 мг железа/кг массы тела.

Инъекции препарата КосмоФер не следует назначать одновременно с пероральными препаратами железа, так как всасывание перорального железа будет снижено (см. раздел Лекарственные взаимодействия).

Внутривенная капельная инфузия: КосмоФер следует разводить только в 0,9% растворе хлорида натрия (нормальный солевой раствор) или в 5% растворе глюкозы. КосмоФер в дозе 100-200 мг железа (2-4 мл) может быть разведен в 100 мл. В каждом случае первые 25 мг железа должны вводиться в течение 15 минут. Если за это время не возникает побочных реакций, то оставшуюся часть инфузии следует вводить со скоростью не более 100 мл за 30 минут.

Внутривенное введение: КосмоФер можно вводить в дозе 100 - 200 мг железа (2-4 мл) путем медленного внутривенного введения (0,2 мл/мин), предпочтительно разведенного в 10 - 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. В каждом случае перед проведением медленной внутривенной инъекции следует медленно вводить 25 мг железа в течение от 1 до 2 минут. Если в течение 15 минут не возникнет побочных реакций, можно вводить оставшуюся часть инъекции.

Инфузия общей дозы: Непосредственно перед введением необходимое количество КосмоФера, определенного по таблице дозировок или полученного расчетным путем, асептически добавляется к требуемому объему, обычно 500 мл стерильных нормальных растворов хлорида натрия или 5% глюкозы. Общее количество препарата КосмоФер, до 20 мг на килограмм массы тела, вводится внутривенно в течение от 4 до 6 часов. Первые 25 мг железа вводятся в течение 15 минут. В этот период пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением. Если за это время не возникнет побочных реакций, то следует ввести оставшуюся часть препарата. Постепенно скорость инфузии может быть увеличена до 45 до 60 капель в минуту. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время инфузии и в течение не менее 30 минут после ее окончания.

Инфузия общей дозы (TDI) ассоциируется с повышенной частотой побочных реакций, в частности, отсроченных реакций, напоминающих гиперчувствительность. Внутривенное введение препарата КосмоФер методом суммарной инфузии дозы должно быть ограничено только стационарным применением.

Введение через аппарат для диализа (введение в диализатор): КосмоФер может вводиться во время сеанса гемодиализа непосредственно в венозную часть диализатора в соответствии с теми же процедурами, которые описаны для внутривенного применения.

Внутримышечное введение: Общее количество необходимого препарата КосмоФер определяется либо по таблице дозировок, либо расчетным путем. Препарат вводится в виде серии неразбавленных инъекций до 100 мг железа (2,0 мл), в каждом случае определяя по массе тела пациента. При умеренной активности пациента инъекции можно делать ежедневно поочередно в ягодицы. У неактивных или лежачих пациентов частота инъекций должна быть снижена до одного или двух раз в неделю.

а) Замещение железа у пациентов с железодефицитной анемией:

Факторы, входящие в формулу, приведены ниже. Необходимая доза должна быть индивидуально подобрана в зависимости от общего дефицита железа, рассчитанного по следующей формуле - гемоглобин в г/л или ммоль/л.

Общая доза (мг Fe) - Hb в г/л:

$(\text{масса тела (кг)} \times (\text{требуемый Hb} - \text{фактический Hb}) (\text{г/л}) \times 0,24) + \text{мг железа для запасов железа.}$

Коэффициент 0,24 получен из следующих предположений:

а) Объем крови 70 мл/кг массы тела $\approx 7\%$ массы тела

б) содержание железа в гемоглобине 0,34%.

Коэффициент 0,24 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (перевод из г в мг).

Общая доза (мг Fe) - Hb в ммоль/л:

$\text{Масса тела в кг} \times (\text{требуемый Hb в ммоль/л} - \text{фактический Hb в ммоль/л}) \times 3,84 + \text{мг железа для запасов железа.}$

Коэффициент 3,84 получен из следующих предположений:

а) объем крови 70 мл/кг массы тела $\approx 7\%$ массы тела

б) Содержание железа в гемоглобине 0,34%

в) Коэффициент перевода гемоглобина из г/л в ммоль/л равен 0,06205

Коэффициент 3,84 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000 / 0,06205$

В таблице ниже приведены количество миллилитрах раствора для инъекций препарата КосмоФер, которое необходимо использовать при различных степенях железодефицитной анемии.

Приведенные в таблице цифры основаны на требуемом гемоглобине 150 г/л или 9,3 ммоль/л и запасах железа 500 мг, что относится к массе тела более 35 кг.

Несмотря на значительные различия в телосложении и распределении веса между мужчинами и женщинами, прилагаемая таблица и формула представляют собой удобное средство для оценки общей потребности в железе. Общая потребность в железе отражает количество железа, необходимое для восстановления концентрации гемоглобина до нормального или близкого к нормальному уровня, а также дополнительную норму для адекватного восполнения запасов железа у большинства людей с умеренно или сильно сниженным уровнем гемоглобина. Следует помнить, что железодефицитная анемия не проявляется до тех пор, пока не будут исчерпаны практически все запасы железа. Поэтому терапия должна быть направлена не только на восполнение гемоглобинового железа, но и на восполнение запасов железа.

Если суммарная необходимая доза превышает максимально допустимую суточную дозу, то прием препарата необходимо разделить. Подтверждением терапевтического ответа может служить увеличение количества ретикулоцитов уже через несколько дней после приема препарата КосмоФер. Уровень ферритина в сыворотке крови обычно является хорошим ориентиром для восполнения запасов железа. У пациентов, находящихся на почечном диализе и получающих КосмоФер, эта корреляция может быть недостоверной.

Общая доза препарата КосмоФер в миллилитрах
для приема при железодефицитной анемии

Содержание гемоглобина Масса тела, кг	60 г/л $\approx$ 3.7 ммоль/л	75 г/л $\approx$ 4.7 ммоль/л	90 г/л $\approx$ 5.6 ммоль/л	105 г/л $\approx$ 6.5 ммоль/л	120 г/л $\approx$ 7.4 ммоль/л	135 г/л $\approx$ 8.4 ммоль/л
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

Примечание: Таблица и прилагаемая к ней формула применимы для определения дозы только у пациентов с железодефицитной анемией. Они не должны использоваться для определения дозы для пациентов, нуждающихся в замещении железа при кровопотере.

б) Замещение железа по причине потери крови:

Железозаместительная терапия у пациентов с кровопотерей должна быть направлена на восполнение количества железа, эквивалентного количеству железа, представленного в потерянной крови. Описанные таблица и формула не применимы для простых значений замещения железа. Удобным методом расчета необходимой дозы железа является количественная оценка периодической кровопотери и гематокрита во время случаев кровотечения.

Требуемая доза препарата КосмоФер для восполнения дефицита железа рассчитывается по следующим формулам:

- Если объем потерянной крови известен: введение 200 мг железа внутривенно (4 мл препарата КосмоФер) приводит к повышению уровня гемоглобина, что эквивалентно 1 единице крови (= 400 мл с содержанием гемоглобина (Hb) 150 г/л или 9,3 ммоль Hb/л - эквивалентно 0,34% от $0,4 \times 150$ или 204 мг железа).

Требуемое железо [мг] = количество потерянных единиц крови $\times$ 200.

Необходимые миллилитры препарата КосмоФер = количество потерянных единиц крови $\times$ 4.

- Если уровень гемоглобина (Hb) снижен: используйте предыдущую формулу, с учетом того, что депо железа восстанавливать не нужно.

Мг железа для замещения = масса тела (кг) $\times$ 0,24 $\times$ (требуемый уровень Hb в г/л - фактический уровень Hb в г/л).

Или

Мг железа для замещения = масса тела (кг) $\times$ 3,84 $\times$ (требуемый Hb в ммоль/л - фактический Hb в ммоль/л).

Например: масса тела 60 кг, дефицит гемоглобина (Hb) = 10 г/л или 0,62 ммоль/л:

железо для замещения = $60 \times 0,24 \times 10 = 60 \times 3,84 \times 0,62 = 143$ мг ($\approx$ 3 миллилитра препарата КосмоФер).

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Приблизительно у 5% пациентов можно ожидать возникновения нежелательных реакций. В основном они зависят от дозы препарата.

Анафилактоидные реакции встречаются редко и включают крапивницу, сыпь, зуд, тошноту и дрожь. При появлении признаков анафилактоидной реакции прием препарата следует немедленно прекратить.

Острые, тяжелые анафилактоидные реакции встречаются очень редко. Обычно они возникают в течение первых нескольких минут после введения препарата и характеризуются внезапным затруднением дыхания и/или сердечно-сосудистым коллапсом; сообщалось о летальных исходах.

Отсроченные реакции хорошо описаны и могут быть тяжелыми. Они характеризуются артралгией, миалгией и иногда лихорадкой. Начало варьируется от нескольких часов до четырех дней после введения препарата. Симптомы обычно продолжаются от двух до четырех дней и проходят спонтанно или после приема простых анальгетиков.

Возможно усиление боли в суставах при ревматоидном артрите. Из местных реакций отмечаются болезненность и воспаление в месте инъекции или рядом с ним, а также местная флебитическая реакция.

После внутримышечных инъекций наблюдаются такие местные осложнения, как окрашивание кожи, кровотечение, образование стерильных абсцессов, некроз или атрофия тканей, боль.

Система органов	Нечасто ($>1/1,000$, $<1/100$)	Редко ($>1/10,000$, $<1/1,000$)	Очень редко $<1/10,000$	Не известно
Заболевания крови и лимфатической системы			Гемолиз	
Расстройства сердечной системы		Аритмия, тахикардия	Брадикардия плода, учащенное сердцебиение	Синдром Куниса
Расстройство слуха и ушного канала			Переходящая глухота (временная глухота)	
Расстройства желудочно-кишечного тракта	Тошнота, рвота, боль в брюшной полости	Диарея		
Общие расстройства и реакции места введения	Чувства тепла	Усталость Боль и коричневая пигментация в месте инъекции		Гриппоподобное заболевание, начало которого может варьироваться от нескольких часов до нескольких дней
Нарушения иммунной системы	Анафилактикоидные реакции, включая диспноэ, крапивницу, сыпь, зуд, тошноту и озноб		Острые, тяжелые анафилактикоидные реакции (внезапное затруднение дыхания и/или сердечно-сосудистый коллапс)	
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	Судороги	Миалгия		
Расстройства нервной системы	Затуманенное зрение, онемение	Потеря сознания, апоклесический удар, головокружение, беспокойство, тремор	Головная боль, парестезии	
Заболевания органов дыхания, медиастинальные расстройства	Диспноэ	Боль в груди		

Психиатрические расстройства		Изменения психического статуса		
Заболевания кожи и подкожных тканей	Покраснение, зуд, сыпь	Ангioneвротический отек, потливость		
Сосудистые нарушения		Гипотония	Гипертония	

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (указать информационную базу данных по нежелательным реакциям)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

1 мл раствора содержит

активное вещество - железа (III) гидроксид-декстрановый комплекс - 312.5 мг (эквивалентный 50.0 мг трехвалентного железа),

вспомогательное вещество: вода для инъекций

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Раствор тёмно-коричневого цвета

Форма выпуска и упаковка

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы. На каждую ампулу наклеивают этикетку самоклеющуюся.

По 5 ампул, помещают в пластиковый контейнер.

По одному контейнеру вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Не замораживать!

Хранить в недоступном месте от детей!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH/

Солюфарм Фармацойтише Эрцойгниссе ГмбХ, Германия

Произведено для Pharmacosmos A/S, Roervangsvej 30, DK-4300 Holbaek, Дания

+45 59 48 59 60

Info@pharmacosmos.com

Держатель регистрационного удостоверения

Pharmacosmos A/S, Roervangsvej 30, DK-4300 Holbaek, Дания

+45 59 48 59 60

Info@pharmacosmos.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «INTER GLOBE (ИНТЕР ГЛОУБ)», Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон Акбулак, улица Калжан Нурмаханов,

дом 63, почтовый индекс 050000

Тел. 8(727) 3390665, 3390664

Email: interglobe_aty@mail.ru