

TAKEOVER **CONTROL**

IV IM TDI



CosmoFer[®] Le seul Fer en TDI
Fer Dextran Bas poids moléculaire

CosmoFer® IV IM TDI

Cosmofer 50mg/ml solution injectable ou pour perfusion boîte de 5 ampoules de 2 ml.

1. Caractéristiques qualitatives et quantitatives :

Chaque ampoule de 2ml de Cosmofer contient 100mg de fer dodécane sous forme d'un complexe Fe III d'hydroxyde ferrique de Dodécane de Bas Poids Moléculaire 50mg Fe/ml.

2. Forme pharmaceutique :

Solution injectable ou pour perfusion.
Solution brune ferreuse.

3. Particularités cliniques :

3.1 Indications thérapeutiques :

Réserver aux adultes.

Cosmofer est indiqué dans le traitement de la carence martiale dans les situations suivantes :

- Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'efficacité décevante du traitement oral.
- Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer. Le diagnostic de la carence martiale doit être fondé sur des examens biologiques appropriés (par exemple : ferritine, fer plasmatique, saturation de la transferrine, pourcentage d'érythrocytes hypochromes).

3.2 Posologie et mode d'administration :

Dans tout :

Avant d'administrer la première dose à un nouveau patient, il est recommandé d'administrer une dose de Cosmofer correspondant à 25mg de fer, c'est-à-dire 1/2ml de la solution diluée dans 100ml de sérum salé 0,9% ou glucose 5% à titre passer en une demi heure. Si aucune réaction indésirable ne survient dans l'heure suivante, l'administration du reste de la dose peut être poursuivie.

Les réactions anaphylactoides au Cosmofer se manifestent généralement en l'espace de quelques minutes ; afin de les identifier, une surveillance des patients est nécessaire. Si à quelque moment que ce soit durant l'administration intraveineuse de Cosmofer, des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont détectées, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Lors de l'administration du Cosmofer, le matériel nécessaire à une réanimation cardiorespiratoire doit être à disposition.

Administration :

La solution injectable de Cosmofer peut être administrée en perfusion intraveineuse ou en injection intraveineuse lente, mais la perfusion intraveineuse est préférable car elle permet de réduire le risque d'hypotension.

Adultes et personnes âgées :

La dose totale cumulée de Cosmofer est déterminée selon le taux d'hémoglobine et le poids corporel. Le dose et le schéma d'administration de Cosmofer seront définis individuellement sur la base du calcul du déficit total en fer.

Enfant (moins de 14 ans) :

Cosmofer ne doit pas être utilisé chez l'enfant. Il n'existe pas d'études concernant l'efficacité et la tolérance de ce produit chez l'enfant.

Posologie :

La posologie usuelle recommandée est de 100 à 200 mg de fer, ce qui correspond à 2 à 4 ml, 2 ou 3 fois par semaine suivant le taux d'hémoglobine. Toutefois, si le situation clinique exige une reconstitution rapide des réserves en fer de l'organisme, la dose totale de Cosmofer peut être administrée en une seule perfusion intraveineuse sans dépasser une dose totale de 200mg/fer.

Il ne faut pas associer Cosmofer à des préparations orales de fer car cela réduit l'absorption du fer oral (voir rubrique 3.5).

Dans les suivantes :

Pathologies hématologiques :

Cosmofer doit être exclusivement dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% (sérum physiologique) ou une solution de glucose à 5%. Cosmofer, à la dose de 100 à 200mg de fer (2 à 4ml) peut être dilué dans 100ml.

Injection intraveineuse :

Cosmofer peut être administré à la dose de 100 à 200mg de fer (2 à 4ml) en injection intraveineuse lente (0,2ml/min), en présence diluée dans 10 à 20 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de solution de glucose à 5%. Avant chaque injection intraveineuse lente, il faut commencer par injecter lentement en une période de 1 à 2 minutes. Si aucune réaction indésirable n'apparaît dans les 30 premières minutes, l'injection du reste de la dose peut être poursuivie.

Perfusion de la dose totale :

Immédiatement avant l'administration de la dose totale de Cosmofer, déterminée à partir du tableau de doses ou par calcul selon la formule, est ajoutée, en respectant l'isotonie, à un volume de 500ml d'un sérum physiologique ou solution de glucose à 5% stériles. La quantité totale de Cosmofer, au maximum 200mg/fer, est perfusée par voie intraveineuse en l'espace de 4 à 6 heures. Les premiers 25mg de fer doivent être perfusés sur une période de 30 minutes. Pendant cette période, une surveillance particulière est nécessaire. Si aucune réaction indésirable ne survient dans l'intervalle, la perfusion peut être poursuivie. Le débit de la perfusion peut être progressivement augmenté à 40 à 80 gouttes par minute. Ce débit nécessite une surveillance particulière du patient pendant la perfusion et pendant au moins une heure, après la fin de celle-ci. L'administration intraveineuse de Cosmofer par la méthode de la dose totale doit être réservée aux hôpitaux.

Injections dans un circuit extracorporel :

Pendant une séance d'hémodialyse, Cosmofer peut être administré directement dans le circuit veineux du dialyseur, selon les mêmes modalités que celles décrites pour l'administration intraveineuse.

Injection intramusculaire :

La dose de Cosmofer nécessaire est déterminée grâce à la table de dosage ou par calcul.

La dose de Cosmofer nécessaire est déterminée grâce à la table de dosage ou par calcul.

Cosmofer est administré en une série d'injection de fer non dilué avec des doses supérieures à 100mg déterminées selon le poids du patient. Si le patient est actif l'injection se fera quotidiennement en alternant entre les deux muscles fessiers.

Pour les patients inactifs ou âgés la fréquence d'injection sera réduite à une ou deux fois par semaine.

Cosmofer doit être administré en injection intramusculaire lente afin de réduire les risques de passage sous cutané, le fer ne doit être injecté que dans la masse musculaire du quart supérieur du muscle fessier, jamais au niveau du bras ou autre zone exposée.

Pour un adulte normal, une aiguille de 21-21 gauge 50mm de longueur doit être utilisée.

Pour les patients obèses la longueur de l'aiguille recommandée 80-100 mm alors que pour les patients de faible corpulence une aiguille de 33 gauge 25mm est indiquée.

Le patient doit être allongé en position latérale au site d'injection.

Pour éviter l'injection ou la fuite dans le tissu sous cutané la technique du «-lock» (déplacement latéral de la peau avant l'injection) est recommandé.

Cosmofer est injecté lentement.

À la fin de l'injection il est important d'attendre quelques secondes avant le retrait de l'aiguille pour que la masse musculaire s'accroche à la dose injectée.

Pour minimiser les fuites, il sera demandé au patient de ne pas gratter le site d'injection.

Calcul de la dose :

a) Apport de fer en cas d'anémie ferriprive :

Les facteurs intervenant dans la formule sont présentés ci-dessous. Il faut ajuster individuellement la dose nécessaire, en fonction du déficit total en fer, calculée par la formule suivante, selon que le taux d'hémoglobine est exprimé en g/l ou en mmol/l.

Dose totale (mg de fer) = Taux d'Hb exprimé en g/l

[poids corporel (kg) x (taux cible d'Hb -taux actuel d'Hb)(g/l) x 0,24] +réserves en fer (mg)

Le facteur 0,24 émane des hypothèses suivantes :

a. Volume sanguin = 70ml/kg environ 7% du poids corporel.

b. Teneur de l'hémoglobine en fer 0,34%

facteur 0,24 = 0,0034x0,07x1000 (conversion de g en mg)

Dose totale (mg de fer) = Taux d'Hb exprimé en mmol/l

[poids corporel (kg) x (taux cible d'Hb -taux actuel d'Hb)(mmol/l) x 0,24] +réserves en fer (mg)

Le facteur 0,24 émane des hypothèses suivantes :

a. Volume sanguin = 70ml/kg environ 7% du poids corporel.

b. La teneur de l'hémoglobine en fer 0,34%

c. Le facteur pour convertir l'hémoglobine de g/l en mmol/l est 0,0305.

Facteur 0,24 = 0,0034x0,07x1000x0,0305.

Indépendamment des variations significatives de poids et de corpulence chez les hommes comme chez les femmes, les formules présentées constituent un moyen pratique d'estimer la dose de fer nécessaire, cette dose correspond à la quantité de fer nécessaire pour normaliser le taux d'hémoglobine ainsi que la quantité nécessaire pour restaurer les réserves en fer pour la majorité des patients présentant une anémie modérée au sévère. Pour rappel, une anémie ferriprive s'apparente quelque partiellement toutes les réserves en fer sont épuisées. C'est pourquoi le traitement doit viser non seulement à rétablir le fer stocké dans l'hémoglobine, mais aussi à restaurer les réserves en fer.

Si la dose totale nécessaire dépasse la dose journalière maximale autorisée, il faut fractionner l'administration. Une augmentation du nombre de réticulocytes constatée quelques jours après administration de Cosmofer prouve l'efficacité thérapeutique.

En général, la ferritine reflète bien la reconstitution des réserves en fer.

Cependant, cette corrélation peut ne pas être valide chez des patients dialysés traités par Cosmofer.

Note : Ces formules ne s'appliquent qu'au calcul de la dose pour des patients souffrant d'anémie ferriprive. Il ne faut pas utiliser ces données pour calculer la dose nécessaire chez les patients nécessitant un apport préventif en fer en cas de pertes sanguines.

b) Reconstitution de stocks de fer en cas de pertes sanguines :

Le traitement par le fer doit viser à apporter une quantité de fer équivalente à celle qui a été perdue. Les formules présentées ci-dessus ne s'appliquent pas à la restauration des pertes en fer en cas de pertes sanguines. Il existe alors une méthode pratique pour calculer la dose de fer nécessaire. Estimer la quantité de sang perdue par le patient et son hémocrité ou encore des pertes sanguines.

La dose de Cosmofer nécessaire pour compenser le déficit en fer est calculée selon les formules suivantes :

- Si le volume de la déplétion sanguine est inconnu : l'administration de 200mg de fer (4ml de Cosmofer) par voie intraveineuse provoque une augmentation du taux d'hémoglobine équivalent à celle observée avec une unité de sang (=400ml avec 150g/l d'Hb ou 9,3 mmol d'Hb/l = équivalent à 0,34% de O2 à 133 ml 204 mg de fer).
- Quand-on doit le remplacer (en mg) = nombre d'unités de sang perdu x 200
- Nombre de millilitres de Cosmofer nécessaire = nombre d'unités de sang perdu x 4.

Si le taux d'hémoglobine est diminué : on utilise la formule générale, mais en considérant que dans ce cas les réserves en fer n'ont pas de besoin d'être restaurées.

Quantité de fer à remplacer (en mg) = poids corporel (kg) x 0,24 x (taux cible d'Hb en g/l - taux actuel d'Hb en g/l).

Ou
Quantité de fer à remplacer (en mg) = poids corporel (kg) x 0,24 x (taux cible d'Hb en mmol/l -taux actuel d'Hb en mmol/l).

Exemple : pour un poids corporel de 80 kg et un déficit en Hb de 10g/l ou 0,62 mmol/l ; la quantité de fer à remplacer = $62 \times 0,24 \times 10 = 149$ mg (environ 3 milligrammes de Cosmofer).

3.3 Contre-indications :

- Anémie non ferrique (par exemple anémie hémolytique).
- Surcharge martiale ou troubles de l'utilisation de fer (par exemple hémochromatose, hémochromose).
- Patients ayant des antécédents d'asthme, d'éclampsie ou d'autres allergies atopiques.
- Hypersensibilité au médicament, notamment aux complexes du diazore.
- Cirrhose hépatique décompensée et hépatite.
- Infection aiguë ou chronique, l'administration parentérale de fer risque d'aggraver les infections bactériennes ou virales.
- Polyarthrite rhumatoïde avec symptômes ou signes d'inflammation active.
- Insuffisance rénale aiguë.

3.4 Mises en garde et précautions d'emploi :

L'emploi du Cosmofer, comme celui d'autres complexes fer glucides administrés par voie parentérale, expose à des réactions sévères de type anaphylactoides. Si à quelque moment durant l'administration intraveineuse de Cosmofer des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont détectées, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Une surveillance particulière des patients est nécessaire pendant et immédiatement après l'administration. Ce risque est accru en cas d'allergie connue. Lors de l'administration de Cosmofer il faut avoir à disposition le matériel adapté pour faire face à une réaction anaphylactique, notamment une solution injectable d'adrénaline à 1/1000. Si nécessaire, des antihistaminiques et/ou des corticoïdes peuvent être administrés.

En cas de maladie auto-immune ou inflammatoire (par exemple : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde), le traitement par Cosmofer peut provoquer une réaction allergique.

Une hypotension est possible si l'injection intraveineuse est effectuée trop rapidement.

Une coloration brune du sérum (issu à partir de sang prélevé à été rapportée pour des doses fortes de fer dextran (5ml ou plus), 4heures après l'administration.

3.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Il ne faut pas associer Cosmofer à des préparations orales de fer tels réduit l'absorption du fer oral. Le traitement martial oral ne doit pas être entrepris moins de 5 jours après l'injection de Cosmofer.

Une coloration brune du sérum (issu à partir de sang prélevé à été rapportée pour des doses fortes de fer dextran (5ml ou plus), 4heures après l'administration.

Ce médicament peut induire de fausses hyperbilia rubiniformes et hypercalcémies.

3.6 Grossesse et allaitement :

Il n'y a pas de données spécifiques concernant l'utilisation du Cosmofer chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Cosmofer ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de grossesse.

Le Cosmofer peut être utilisé à partir du deuxième trimestre de grossesse. Aucune information n'est disponible sur l'excrétion de Cosmofer dans le lait maternel. Il est préférable de ne pas utiliser Cosmofer durant l'allaitement.

3.7 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :

Il n'y a pas d'étude concernant l'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et des machines.

3.8 Effets indésirables :

Des réactions indésirables ont été rapportées chez environ 5% des patients. Ces réactions sont pour la plupart doses dépendantes.

Les réactions anaphylactoides sont peu fréquentes et consistent en des urticaires, nausées, nausées et frissons. Lorsque des signes de réactions anaphylactiques sont observés, l'administration doit être arrêtée immédiatement.

Les réactions anaphylactiques aiguës sévères sont très rares. Elles surviennent généralement dans les toutes premières minutes et se caractérisent habituellement par l'apparition brutale d'une difficulté respiratoire et/ou d'un collapsus cardiovasculaire.

Des réactions retardées ont été décrites, elles se caractérisent par des urticaires, des myalgies et parfois une fièvre. Elles surviennent entre quelques heures et jusqu'à quinze jours après l'administration. Les symptômes durent généralement 2 à 4 jours et disparaissent spontanément ou sous l'effet d'analgésiques périphériques.

3.9 Surdosage :

Le complexe d'hydroxyde ferrique et de dextran contenu dans Cosmofer injectable est très peu toxique. La préparation est bien tolérée et le risque de surdosage accidentel est minime.

Un surdosage peut provoquer une surcharge en fer qui peut se manifester par une hémochromatose. Des chélateurs du fer peuvent être utilisés à visée symptomatique.

En cas d'administration chronique répétée de fer à forte dose, l'exces de fer s'accumule dans le foie et induit un processus inflammatoire qui peut conduire à une fibrose.

4. Propriétés pharmacologiques :

4.1 Propriétés pharmacodynamiques :

4.1.1 Groupe pharmacothérapeutique :

Fer trivalent pour préparation parentérale

ATC code : B05A CD6

Cosmofer solution pour injection et pour perfusion contient un complexe stable d'hydroxyde fer III dextran, qui est un analogue de la forme physiologique du fer, ferritine (complexe hydroxyde ferrique protéine phosphatée). Le fer est sous forme d'une solution soluble. Il possède une très faible toxicité et peut être administré à forte dose.

La pic de la ferritine circulante se fait 7 à 8 jours après administration intraveineuse de Cosmofer et revient progressivement à son taux de base après trois semaines.

4.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Après perfusion intraveineuse, le fer dextran est rapidement capté par les cellules du système réticulo-endothélial et le reste, d'où le fer est lentement libéré et associé aux protéines transporteurs (transferrine).

La stimulation de l'érythropoïèse est observée pendant 6-8 semaines après administration.

Le demi-vie plasmatique est de 5 heures pour le fer circulant et 20 heures pour le fer total (circulant et associé).

Le fer circulant est capté par les cellules du SRE qui dissocient le complexe en fer et en dextran.

Le fer est immédiatement associé aux protéines pour former de la ferritine ou de l'hémoglobine (la forme physiologique du fer) ou dans une réserve mesurée à la transferrine.

Ce fer qui est utilisé pour la production de l'hémoglobine et la reconstruction du stock de fer est soumis à un contrôle physiologique.

Le fer n'est pas éliminé du corps et son accumulation peut être toxique.

En raison de la taille du complexe 165000 Daltons le fer dextran ne traverse pas la membrane glomérulaire.

Une quantité infime de fer est éliminée dans les urines et dans les selles.

Après injection intramusculaire le fer dextran est absorbé du site d'injection vers le système capillaire et lymphatique.

La majeure partie de la dose de fer dextran administrée est absorbée en 72h, le reste de la dose est absorbé dans les 3 à 4 semaines.

Dextran est soit métabolisé ou éliminé.

5. Particularités pharmaceutiques :

5.1 Liste des excipients :

Eau pour préparation injectable, hydroxyde de sodium (ajuster le pH), acide hydrochlorique (ajuster le pH).

5.2 Incompatibilités :

Le produit ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques en dehors de ceux mentionnés dans la section 6.1.

5.3 Durée de conservation : 3 ans

D'un point de vue microbiologique Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture de l'ampoule. Après dilution :

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à 25°.

Toutefois d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durée et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

5.4 Précautions particulières de conservation :

Pas de précautions particulières de conservation. Pour les conditions de conservations du médicament dilué, voir rubriques durée de conservation.

5.5 Matière et composition de l'ampoule :

Inciens, verre type 1, une dose par ampoule. Formats emballage : 500ml.

5.6 Précautions particulières d'élimination :

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

Cosmofer ne peut être mélangé qu'au chlorure de sodium 0.9% ou sérum glucosé 5%.

Aucune autre solution de dilution ni produit pharmaceutique ne peut être mélangé.

La solution reconstruite pour injection ou perfusion doit être inspectée visuellement avant l'utilisation. Seules les solutions claires sans particules peuvent être utilisées.

6. Autorisation de mise sur le marché de laboratoire titulaire :

Pharmacos A/S, Rørvangvej 30, DK-4900 Hølslev, Danemark

7. Numéro de l'autorisation de mise sur le marché :

UK: PL 18329/0001 IE: PA 982/71

8. Date de la première autorisation de mise sur le marché/renouvellement de l'autorisation

UK: Date de la première autorisation : 04/2001, Date du dernier renouvellement 12/2005

IE: Date de la première autorisation : 06/2001, Date du dernier renouvellement 09/2004

9. Date de la dernière révision du texte : UK 06/2007, IE : 01/2006

10. Numéro de l'autorisation de mise sur le marché en Algérie : 09 / 12 E 577 / 433



SIEL S.A. - INDUSTRIES MERCA-CHEN ENCELES
Zone Industrielle de Raïbia ville A, B.P 26, Alger, Algérie.
Tél : 09 (213) 29 85 01 81/82, 09 (213) 29 85 01 38/39
Fax : 09 (213) 29 85 01 45, 09 (213) 29 85 01 47
Website: www.siel.cz; E-mail : info@siel-cz.com