ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Велферрум®

Регистрационный номер: ЛП-021221

Торговое наименование: Велферрум®

Международное непатентованное или группировочное наименование: Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на одну ампулу:

Действующее вещество: концентрат железа [III] гидроксида сахарозного комплекса – 2678,57 мг, эквивалентно содержанию железа – 100 мг.

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание

Темно-коричневого цвета коллоидный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоанемическое средство, препарат железа для парентерального введения

Код АТХ: B03AC

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Активный компонент препарата – железо-сахарозный комплекс – состоит из ядра многоядерного гидроксида железа (III), окруженного большим количеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Средняя молекулярная масса этого комплекса примерно равна 43 кДа. Структура многоядерного железосодержащего ядра сходна со структурой ядра белка ферритина – физиологического депо железа. Этот комплекс предназначен для создания управляемого источника утилизируемого железа для белков, отвечающих за транспорт и депонирование железа в организме (соответственно трансферрина и ферритина).

После внутривенного введения многоядерное железосодержащее ядро этого комплекса захватывается преимущественно ретикулоэндотелиальной системой печени, селезенки и костного мозга. На следующем этапе железо используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих ферментов, либо хранится преимущественно в печени в форме ферритина.

Фармакокинетика

Распределение

Феррокинетика железо-сахарозного комплекса, меченного ^{52}Fe и ^{59}Fe, оценивалась у пациентов с анемией и хронической почечной недостаточностью. В течение первых 6-8 часов ^{52}Fe захватывался печенью, селезенкой и костным мозгом. Считается, что захват радиоактивной метки селезенкой, богатой макрофагами, является типичным для захвата железа ретикулоэндотелиальной системой.

После внутривенного введения однократной дозы препарата, содержащей 100 мг железа, здоровым добровольцам максимальные суммарные концентрации железа в сыворотке достигались через 10 минут после инъекции, при этом средняя концентрация составляла 538 μмоль/л. Объем распределения центральной камеры полностью соответствовал объему плазмы (около 3 л).

Биотрансформация

После инъекции сахароза по большей части распадается, а многоядерное железосодержащее ядро захватывается преимущественно ретикулоэндотелиальной системой печени, селезенки и костного мозга. Через 4 недели после введения утилизация железа эритроцитами составляет от 59 до 97 %.

Выведение

Средняя молекулярная масса железо-сахарозного комплекса примерно равна 43 кДа, что достаточно много для предотвращения выведения через почки.

Выведение железа почками в первые 4 часа после инъекции дозы препарата, содержащей 100 мг железа, составляло менее 5 % от введенной дозы. Через 24 часа суммарная концентрация железа в сыворотке снижалась до уровня перед введением. Выведение сахарозы почками составляло около 75 % от введенной дозы.

Показания к применению

Препарат применяется для лечения железодефицитных состояний в следующих случаях:

- при клинической потребности в быстром восполнении запасов железа;
- у пациентов, которые не переносят пероральные препараты железа или не соблюдают режим лечения;
- при наличии активного воспалительного заболевания кишечника, когда пероральные препараты железа неэффективны.

Противопоказания

Применение препарата противопоказано в следующих случаях:

- повышенная чувствительность к железо-сахарозному комплексу, раствору железо-сахарозного комплекса или к любому из компонентов данного лекарственного препарата;
- анемия, не обусловленная дефицитом железа;

- наличие признаков перегрузки железом или врожденные нарушения процессов его утилизации;
- I триместр беременности.

С осторожностью

Пациентам с бронхиальной астмой, экземой, поливалентной аллергией, аллергическими реакциями на иные парентеральные препараты железа и лицам, имеющим низкую железосвязывающую способность сыворотки и/или дефицит фолиевой кислоты препарат нужно назначать с осторожностью. Также осторожность требуется при введении препаратов железа пациентам с печеночной недостаточностью, с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями и лицам, у которых повышены показатели ферритина сыворотки крови в связи с тем, что парентерально вводимое железо может оказывать неблагоприятное действие при наличии бактериальной или вирусной инфекции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Умеренное количество данных по применению препарата беременными женщинами во II и III триместрах беременности не выявило каких-либо угроз для матери или новорожденного.

Однако препарат следует применять во время II и III триместра беременности только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата в первом триместре беременности противопоказано.

Результаты исследований на животных не выявили прямых или опосредованных вредных воздействий на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие.

Период грудного вскармливания

Количество данных по выделению железа с грудным молоком человека после внутривенного введения железо-сахарозного комплекса ограничено. В рамках небольшого клинического исследования здоровые, кормящие грудью матери с дефицитом железа получали 100 мг железа в виде железо-сахарозного комплекса. Через 4 дня после лечения содержание железа в грудном молоке не повышалось, и разницы в сравнении с контрольной группой (n=5) не наблюдалось.

Нельзя исключить тот факт, что железо из препарата может поступать новорожденному/младенцу с молоком матери, поэтому следует проводить оценку соотношения риска и пользы.

Способ применения и дозы

<u>Применение</u>

Препарат вводится только внутривенно: путем капельной инфузии, или медленной инъекции, или непосредственно в венозный участок диализной системы.

Перед использованием ампулы следует осмотреть на предмет отсутствия осадка или повреждений. Использовать следует только ампулы с однородным, не содержащим осадка раствором коричневого цвета.

Каждая ампула препарата предназначена исключительно для одноразового использования. Любые остатки неиспользованного лекарственного препарата или его отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Введение препарата должно осуществляться под наблюдением медицинского персонала, имеющего опыт диагностики и лечения анафилактических реакций, в условиях специализированного отделения. Должна быть обеспечена возможность проведения противошоковой терапии, включающая 0,1 % раствор эпинефрина (адреналина), антигистаминные и/или кортикостероидные препараты. Тест-доза не является надежным прогностическим фактором развития в последующем реакций гиперчувствительности, в связи с чем ее предварительное введение не рекомендуется.

Во время введения препарата и непосредственно после введения пациенты должны находиться под наблюдением врача. При появлении первых признаков анафилактических реакций применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Необходимо наблюдать за каждым пациентом в течение как минимум 30 минут после каждого введения препарата в терапевтической дозе на предмет отсутствия нежелательных явлений.

Внутривенная капельная инфузия

Препарат разводится только стерильным 0,9 % (масса/объем) раствором натрия хлорида (NaCl). Разведенный раствор должен быть прозрачным, коричневого цвета. Разведение следует производить непосредственно перед инфузией, а полученный раствор следует вводить следующим образом:

Доза препарата (мг железа)	**Доза препарата (мл препарата)**	**Максимальный объем разведения стерильного 0,9 % (масса/объем) раствора NaCl**	**Минимальное время инфузии**
100 мг	5 мл	100 мл	15 минут
200 мг	10 мл	200 мл	30 минут
300 мг	15 мл	300 мл	1,5 часа
400 мг	20 мл	400 мл	2,5 часа
500 мг	25 мл	500 мл	3,5 часа

Разведение препарата до более низких концентраций железа недопустимо по причинам, связанным со стабильностью раствора.

Внутривенная инъекция

Препарат может вводиться путем медленной внутривенной инъекции со скоростью 1 мл неразведенного раствора в минуту, и его доза не должна превышать 10 мл (200 мг железа) на инъекцию.

Инъекция в венозный участок диализной системы

Препарат можно вводить во время сеанса гемодиализа непосредственно в венозный участок диализной системы при соблюдении тех же условий, что и для внутривенной инъекции.

<u>Дозы</u>

Для каждого пациента следует индивидуально рассчитывать кумулятивную дозу препарата, которую нельзя превышать.

Расчет дозы

Общая кумулятивная доза препарата, эквивалентная общему дефициту железа (мг), определяется на основании содержания гемоглобина (НЬ) и массы тела (МТ). Дозу препарата следует индивидуально рассчитывать для каждого пациента в соответствии с общим дефицитом железа, рассчитанным по нижеприведенной формуле Ганзони, например:

Общий дефицит железа [мг] = масса тела [кг] × (целевое содержание гемоглобина – фактическое содержание гемоглобина) [г/л] × 0,24* + депонированное железо [мг]

При массе тела менее 35 кг:	целевое содержание гемоглобина = 130 г/л, а количество депонированного железа = 15 мг/кг массы тела
При массе тела 35 кг и больше:	целевое содержание гемоглобина = 150 г/л, а количество депонированного железа = 500 мг

* - Коэффициент 0,24 = 0,0034 (содержание железа в гемоглобине = 0,34 %) × 0,07 (масса крови ≈ 7 % от массы тела) × 1000 (перевод [г] в [мг])

$$\text{Общее количество препарата, которое следует ввести (в мл)} = \frac{\text{Общий дефицит железа [мг]}}{\text{20 мг железа/мл}}$$

Общее количество препарата (мл), которое следует ввести, в зависимости от массы тела, фактического содержания гемоглобина и целевого содержания гемоглобина*.

Масса тела [кг]	**Общее количество препарата (20 мг железа на мл), которое следует ввести**							
	гемоглобин 60 г/л		**гемоглобин 75 г/л**		**гемоглобин 90 г/л**		**гемоглобин 105 г/л**	
	мг Fe	**мл**	**мг Fe**	**мл**	**мг Fe**	**мл**	**мг Fe**	**мл**
5	160	8	140	7	120	6	100	5
10	320	16	280	14	240	12	220	11

15	480	24	420	21	380	19	320	16
20	640	32	560	28	500	25	420	21
25	800	40	700	35	620	31	520	26
30	960	48	840	42	740	37	640	32
35	1260	63	1140	57	1000	50	880	44
40	1360	68	1220	61	1080	54	940	47
45	1480	74	1320	66	1140	57	980	49
50	1580	79	1400	70	1220	61	1040	52
55	1680	84	1500	75	1300	65	1100	55
60	1800	90	1580	79	1360	68	1140	57
65	1900	95	1680	84	1440	72	1200	60
70	2020	101	1760	88	1500	75	1260	63
75	2120	106	1860	93	1580	79	1320	66
80	2220	111	1940	97	1660	83	1360	68
85	2340	117	2040	102	1720	86	1420	71
90	2440	122	2120	106	1800	90	1480	74

* При массе тела менее 35 кг: Целевое содержание гемоглобина = 130 г/л

При массе тела 35 кг и больше: Целевое содержание гемоглобина = 150 г/л

Для перевода гемоглобина (ммоль) в гемоглобин (г/л) умножьте первое значение на 16.

Если общая необходимая доза превышает максимальную дозволенную однократную дозу, ее следует разделить на несколько введений.

Если через 1-2 недели не наблюдается ответа со стороны гематологических параметров, первоначальный диагноз следует пересмотреть.

Расчет дозы для восполнения запасов железа после кровопотери или при сдаче аутологичной крови

Дозу препарата, необходимую для компенсации дефицита железа, можно рассчитать по следующим формулам:

<u>Если количество потерянной крови известно</u>: введение 200 мг железа (10 мл препарата) должно приводить приблизительно к такому же повышению концентрации гемоглобина, что и переливание 1 порции крови (400 мл с концентрацией гемоглобина = 150 г/л).

Количество железа, которое необходимо восполнить [мг] = количество порций потерянной крови × 200 мг

или

Необходимый объем препарата [мл] = количество порций потерянной крови × 10 мл

<u>Если содержание гемоглобина ниже желаемого:</u> формула предполагает, что депо железа пополнять не требуется.

Количество железа, которое необходимо восполнить [мг] = масса тела [кг] × 0,24 × (целевое содержание гемоглобина – фактическое содержание гемоглобина) [г/л]

Пример:

При массе тела = 60 кг и снижении содержания гемоглобина = 10 г/л

⇒ ≈ 150 мг железа необходимо восполнить

⇒ необходимо 7,5 мл препарата

Максимальная переносимая разовая и недельная дозы указаны ниже в разделах «Стандартные дозы» и «Максимальная переносимая разовая и недельная дозы».

Стандартные дозы

Пациенты взрослого и пожилого возраста

5-10 мл препарата (100-200 мг железа) 1-3 раза в неделю.

Время введения препарата и способ разведения указаны в разделе «Применение».

Дети

Имеется лишь умеренное количество данных о применении препарата у детей в рамках исследований. В случае клинической необходимости применения не рекомендуется превышать дозу 0,15 мл препарата (3 мг железа) на кг массы тела не чаще 3 раз в неделю.

Время введения препарата и способ разведения указаны в разделе «Применение».

Максимально переносимая разовая и недельная дозы

Пациенты взрослого и пожилого возраста

Максимальная переносимая доза в сутки, вводимая в виде инъекции не чаще 3 раз в неделю:

- 10 мл железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (200 мг железа), вводимые в течение минимум 10 минут.

Максимальная переносимая доза в сутки, вводимая в виде инфузии не чаще 1 раза в неделю:

- Пациенты с массой тела более 70 кг: 500 мг железа (25 мл препарата), вводимые в течение минимум 3,5 часов.
- Пациенты с массой тела 70 кг и менее: 7 мг железа/кг массы тела, вводимые в течение минимум 3,5 часов.

Следует строго придерживаться времени инфузии, указанного в разделе «Применение», даже если пациент не получил максимальной переносимой разовой дозы.

Побочное действие

Наиболее частой нежелательной лекарственной реакцией (НЛР), регистрировавшейся в рамках клинических исследований железа [III] гидроксид сахарозного комплекса, являлось нарушение вкусовых ощущений, которое наблюдалось с частотой 4,5 явления на 100 субъектов. Наиболее важными серьезными нежелательными лекарственными реакциями, связанными с применением препарата, являлись реакции гиперчувствительности, ко-

торые наблюдались в рамках клинических исследований с частотой 0,25 явления на 100 субъектов.

Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения нельзя определить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечастые: гиперчувствительность.

Частота неизвестна: анафилактоидные реакции, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: нарушения вкусовых ощущений.

Нечастые: головокружение, головная боль, парестезия, гипестезия.

Редкие: обморок, сонливость.

Частота неизвестна: сниженный уровень сознания, спутанность сознания, потеря сознания, тревога, тремор.

Нарушения со стороны сердца

Редкие: ощущение сердцебиения.

Частота неизвестна: брадикардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Частые: снижение артериального давления, артериальная гипертензия.

Нечастые: гиперемия, флебит.

Частота неизвестна: сосудистый коллапс, тромбофлебит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: одышка.

Частота неизвестна: бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота.

Нечастые: рвота, боль в животе, диарея, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: зуд, сыпь.

Частота неизвестна: крапивница, эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечастые: мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редкие: хроматурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частые: боль в месте инъекции.

Нечастые: озноб, реакции в месте инъекции, раздражение в месте инъекции, экстравазация в месте инъекции, изменение цвета кожи в месте инъекции, ощущение жжения в месте инъекции, отек в месте инъекции, астения, утомляемость, боль.

Редкие: ощущение жара, боль в груди, пирексия, зуд в месте инъекции, кровоподтек в месте инъекции.

Частота неизвестна: гипергидроз, холодный пот, общее недомогание, бледность.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечастые: повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение концентрации ферритина в плазме крови.

Редкие: повышение активности лактатдегидрогеназы в крови.

Передозировка

Передозировка может вызывать перегрузку железом, которая может проявляться симптомами гемосидероза. Передозировку следует лечить с использованием хелатирующего средства для связывания железа или в соответствии со стандартами медицинской практики.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Как и при применении всех парентеральных препаратов железа, препарат железа [III] гидроксид сахарозный комплекс не рекомендуется применять одновременно с пероральными препаратами железа, поскольку всасывание перорального железа может снижаться, поэтому терапию пероральными препаратами железа следует начинать не ранее, чем через 5 дней после последней инъекции.

Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс можно смешивать только со стерильным 0,9 % (масса/объем) раствором натрия хлорида. При смешивании с другими растворами или лекарственными препаратами имеется риск выпадения осадка и/или взаимодействия. Совместимость с контейнерами из других материалов, помимо стекла, полиэтилена и поливинилхлорида, не изучена.

Особые указания

Парентерально вводимые препараты железа могут вызывать аллергические или анафилактоидные реакции, которые потенциально могут быть летальными, поэтому в наличии должны иметься противоаллергические препараты, а также оборудование для проведения сердечно-легочной реанимации и соответствующих процедур.

После предшествовавших неосложненных введений парентеральных комплексов железа также отмечались реакции гиперчувствительности. После каждой инъекции препарата за всеми пациентами следует наблюдать на предмет отсутствия нежелательных явлений в течение как минимум 30 минут.

Пациентам, имеющим в анамнезе бронхиальную астму, экзему, другие виды атопических аллергий или аллергические реакции на другие парентеральные препараты железа, препарат следует применять с осторожностью, поскольку такие пациенты в особенности могут иметь риск развития аллергической реакции.

Пациентам с нарушением функции печени парентеральное железо следует применять только после тщательной оценки соотношения риска и пользы. Пациентам с нарушением функции печени, когда перегрузка железом является провоцирующим фактором, не следует применять парентеральное железо. Для того чтобы избежать перегрузки железом, рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня железа в организме.

Парентеральное железо следует применять с осторожностью при наличии острой или хронической инфекции. Пациентам с бактериемией рекомендуется прекратить применение железа [III] гидроксид сахарозного комплекса. У пациентов с хронической инфекцией следует провести оценку соотношения риска и пользы.

Следует избегать проникновения препарата в околовенозное пространство, поскольку это может привести к появлению боли, развитию воспаления, некрозу тканей и окрашиванию кожи в коричневый цвет. В случаях непреднамеренного проникновения препарата в околовенозное пространство лечение следует проводить в соответствии со стандартами медицинской практики.

Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс следует применять только в тех случаях, когда показание к применению подтверждено результатами соответствующих исследований (например, концентрация ферритина в сыворотке, уровень насыщения трансферрина, содержание гемоглобина (HЬ), эритроцитарные показатели – MCV, MCH, MCHC).

Срок годности после первого вскрытия ампулы

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать незамедлительно.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данных о влиянии на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами не имеется. Однако некоторые нежелательные реакции (такие, как головокружение, спутанность сознания и прочие (указаны в разделе «Побочное действие»)) могут оказывать негативное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Пациентам, у которых отмечаются данные нежелательные реакции, рекомендовано воздержаться от управления транспортными

средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения данных симптомов.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 20 мг/мл.

По 5 мл препарата в ампулы светозащитного стекла.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной, или без пленки полимерной.

1, 2 контурные ячейковые упаковки помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают инструкцию по применению, скарификатор ампульный.

Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

Сообщить о нежелательных реакциях можно по телефону (3522) 55-51-80 или на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «ПРОДУКЦИЯ» – «Фармаконадзор».