

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ФЕРРОКСИД

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
ФЕРРОКСИД

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ
Отсутствует

ФОРМА ВЫПУСКА
Раствор для внутримышечного введения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
Химическое название: железа (III) гидроксид полимальтозат.
Описание: непрозрачный раствор коричневого цвета.

СОСТАВ
Одна ампула (2 мл) содержит:
Активный компонент: железа (III) гидроксида полимальтозат в пересчете на железо (III) – 100,0 мг.
Вспомогательные компоненты: 1 М раствор хлористоводородной кислоты или натрия гидроксида (для доведения значения рН раствора), вода для инъекций.

КОД ПРЕПАРАТА ПО АТХ
B03AC

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Противоанемические средства. Средства на основе железа для парентерального введения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ФАРМАКОДИНАМИКА

К новым высокоэффективным и безопасным препаратам железа относятся препараты, представляющие собой неионные соединения железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса трехвалентного железа. Железа (III) гидроксид в виде полимальтозного комплекса относится к группе стимуляторов гемопоэза и рассматривается как противоанемическое средство. Применение железосодержащих препаратов приводит к повышению уровня гемоглобина за счет участия трехвалентного железа в образовании гема, в результате чего происходит постепенная регрессия клинических и лабораторных симптомов дефицита железа.

Препарат Ферроксид представляет собой препарат железа в виде полимальтозного комплекса гидроксида Fe^{3+} . Многоядерные центры гидроксида Fe^{3+} окружены снаружи большим количеством нековалентно связанных молекул полимальтозы, что представляет собой комплекс с общей молекулярной массой 50 тысяч дальтон. Этот макромолекулярный комплекс стабилен, не выделяет железо в виде свободных ионов, сходен по структуре с естественным соединением железа и ферритина. Железо депонируется в связанном с ферритином виде, главным образом в печени, откуда в последующем оно извлекается по мере необходимости. Железо, образовавшее комплекс с трансферрином, переносится к клеткам организма, где используется для синтеза миоглобина и некоторых ферментов. Позже, в костном мозге оно включается в состав Hb. Железо, входящее в состав железо-полимальтозного комплекса, не обладает прооксидантными свойствами, которые присущи простым солям Fe^{2+} .

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При внутримышечном введении железо через лимфатические сосуды за счет реактивного всасывания без распада транспортируется в регионарные лимфатические узлы. Первые порции железа (около 15% дозы) регистрируются в кровотоке уже через 15 минут после введения, через 30 минут можно выявить 44% введенной дозы. Его концентрация в крови достигает максимума через сутки (C_{max} - 24 ч).

Препарат метаболизируется путем окисления. Циркулирующий железо-полимальтозный комплекс поглощается клетками РЭС, которая медленно ионизирует его в Fe^{3+} и полимальтозу. Большинство ионов Fe^{3+} связываются с трансферрином и транспортируются в костный мозг, где они включаются в состав гемоглобина, а остаток - в гемосидерин и ферритин, или же соединяются с миоглобином или ферментами. Биологический $T_{1/2}$ при внутримышечном введении составляет 3-4 суток. Лишь очень небольшое количество железа выделяется из организма.

Сохранение железа в организме и отсутствие выделительного механизма избытков железа может привести к перенасыщению железом, если его введение является чрезмерным. Другая составляющая железо-полимальтозного комплекса – полимальтоза, может как метаболизироваться, так и выделяться.

Влияние почечной и печеночной недостаточности на фармакологические свойства железа (III) гидроксид полимальтозата не известны. Токсичность препарата очень низкая. LD_{50} , определенная для белых мышей при внутривенном введении железа (III) гидроксид полимальтозата, составила >2500 мг железа на килограмм массы тела, что в 100 раз ниже, чем для простых солей железа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Ферроксид используют для лечения железодефицитной анемии, когда пероральные препараты железа являются недостаточно эффективными, неэффективными или не могут быть использованы. Например: пациенты с непереносимостью перорального лечения, пациенты с мальабсорбцией или с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, которые могут усугубиться при пероральном лечении железом. Препарат Ферроксид может быть применен только при подтвержденном соответствующими исследованиями железодефицитном состоянии (например, измерением уровня ферритина сыворотки крови, гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов, а также их параметров - среднего объема эритроцитов, средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, насыщения трансферрина (TS)).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Ферроксид вводят внутримышечно.

Тщательно контролируют состояние пациентов на наличие реакций гиперчувствительности во время инъекции и после каждой инъекции препарата Ферроксид. Инъекцию делают в присутствии квалифицированного персонала, обученного оказывать помощь при анафилактических реакциях, в условиях, обеспечивающих доступ к реанимационному оборудованию. Пациентов наблюдают в течение 30 минут после инъекции.

Назначение детям младше 4 месяцев не рекомендуется из-за отсутствия данных о применении.

Доза для каждого пациента рассчитывается индивидуально в зависимости от степени дефицита железа по следующей формуле:

Общий дефицит железа (мг) = Масса тела (кг) x (Целевое значение гемоглобина – действительный уровень гемоглобина) (г/дл) x 2,4 * + депонированное железо (мг),

где *Коэффициент $2,4 = 0,0034 \times 0,07 \times 1\ 000 \times 10$ (содержание железа в гемоглобине ~ 0,34%/Объем крови ~ 7% от массы тела/Коэффициент 1 000 = пересчет из г в мг).

Для пациентов с массой тела менее 35 кг: целевое значение гемоглобина = 13 г/дл; депонированное железо = 15 мг/кг массы тела.

Для пациентов с массой тела более 35 кг: целевое значение гемоглобина = 15 г/дл; депонированное железо = 500 мг.

Общее количество ампул препарата Ферроксид (100 мг/2 мл) на курс лечения = Общий дефицит железа (мг)/100 мг.

Общее количество препарата Ферроксид (100 мг/2 мл) на курс лечения:

Масса тела (кг)	Нб 6 (г/дл)		Нб 7,5 (г/дл)		Нб 9 (г/дл)		Нб 10,5 (г/дл)	
	мл	амп.	мл	амп.	мл	амп.	мл	амп.
5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	2	1
10	6	3	6	3	5	2,5	4	2
15	10	5	9	4,5	7	3,5	6	3
20	13	6,5	11	5,5	10	5	8	4
25	16	8	14	7	12	6	11	5,5
30	19	9,5	17	8,5	15	7,5	13	6,5
35	25	12,5	23	11,5	20	10	18	9
40	27	13,5	24	12	22	11	19	9,5
45	30	15	26	13	23	11,5	20	10
50	32	16	28	14	24	12	21	10,5
55	34	17	30	15	26	13	22	11
60	36	18	32	16	27	13,5	23	11,5
65	38	19	33	16,5	29	14,5	24	12
70	40	20	35	17,5	30	15	25	12,5
75	42	21	37	18,5	32	16	26	13
80	45	22,5	39	19,5	33	16,5	27	13,5
85	47	23,5	41	20,5	34	17	28	14
90	49	24,5	42	21	36	18	29	14,5

Если общая доза превышает максимальную суточную дозу, необходимо разделить введение препарата Ферроксид на несколько раз. Если после 1-2 недель терапии не наблюдается нормализации гематологических параметров, необходимо пересмотреть поставленный диагноз.

Стандартная доза:

Взрослые (включая пациентов пожилого возраста): 1-2 ампулы препарата Ферроксид (100-200 мг железа) 2 или 3 раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина.

Общее количество необходимого препарата Ферроксид определяется либо из таблицы доз, либо путем расчета. Применяется как серия неразбавленных инъекций до 100 мг железа

(2,0 мл), каждая из которых определяется массой тела пациента. Если пациенты умеренно активные, инъекции можно делать ежедневно в чередующиеся ягодичцы. У неактивных или находящихся на постельном режиме пациентов частоту инъекций следует сократить до одного или двух раз в неделю.

Дети (старше 4 месяцев): 0,06 мл препарата Ферроксид /кг массы тела/день = 3 мг железа/кг массы тела/день 2 или 3 раза в неделю в зависимости от уровня гемоглобина.

Максимально допустимые суточные дозы:

Дети с массой тела до 5 кг:	¼ ампулы (0,5 мл = 25 мг железа)
Дети с массой тела от 5 до 10 кг:	½ ампулы (1,0 мл = 50 мг железа)
Дети с массой тела от 10 до 45 кг:	1 ампула (2,0 мл = 100 мг железа)
Взрослые	2 ампулы (4,0 мл = 200 мг железа)

Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени парентеральное железо назначается с осторожностью.

Пациентам с нарушениями функции почек препарат Ферроксид назначается с осторожностью.

Способ применения:

Ферроксид следует вводить путем глубокой внутримышечной инъекции, чтобы минимизировать риск подкожного окрашивания, медленно и плавно. Пациент должен лежать в боковом положении так, чтобы место инъекции находилось на самом верху, или стоять, опираясь на ногу напротив места инъекции. Избегать инъекций или утчки в подкожную клетчатку, рекомендуется метод Z-трека (смещение кожи в боковом направлении до инъекции).

При неправильном хранении ампул возможно выпадение осадка. Использование таких ампул недопустимо. Если в ампулах появился осадок или истек срок хранения, их необходимо уничтожить.

Вскрытая ампула должна быть немедленно использована.

Содержимое ампул препарата Ферроксид не следует смешивать с другими лекарствами.

Техника внутримышечного введения:

Техника введения имеет важное значение. Неправильное введение может спровоцировать боль и пигментацию кожи. Метод вендро-ягодичного введения рекомендуется вместо обычного - в верхненаружный квадрант большой ягодичной мышцы. Препарат никогда не вводится в руку или другие открытые области.

а) Длина иглы должна быть не менее 50-60 мм для нормальных взрослых. Для детей, а также для взрослых с небольшой массой тела иглы должны быть короче и тоньше. Для пациентов с ожирением длина должна быть 80-100 мм, тогда как для невысоких худых взрослых используется более короткая и меньшая по диаметру игла (длиной около 30 мм).

б) Место инъекции определяется следующим образом (Рис. 1): по линии позвоночного столба на уровне, соответствующем пояснично-подвздошному сочленению, фиксируют точку А. Если пациент лежит на правом боку, располагают средний палец левой руки в точке А. Отставляют указательный палец от среднего так, чтобы он находился под линией подвздошного гребня в точке В. Треугольник, располагающийся между проксимальными фалангами средним и указательным пальцами, является местом инъекции (Рис. 2).

- в) Прежде чем ввести иглу, сдвигают кожу примерно на 2 см (Рис. 3) для того, чтобы хорошо закрыть канал прокола после извлечения иглы. Это предотвращает проникновение введенного раствора в подкожные ткани и окрашивание кожи;
- г) Располагают иглу вертикально по отношению к поверхности кожи, под большим углом к точке подвздошного сочленения, чем к точке бедренного сустава (Рис. 4);
- д) После введения важно подождать несколько секунд, прежде чем удалять иглу, чтобы позволить мышечной массе приспособиться к объёму инъекции. Затем медленно извлечь иглу и прижать пальцем участок кожи, прилегающий к месту инъекции примерно в течение 1 минуты. Чтобы минимизировать утечку вверх по пути инъекции, пациенту следует рекомендовать не тереть место инъекции;
- е) После введения пациенту необходимо подвигаться.



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Как и все лекарства, Ферроксид может вызвать побочные действия, хотя и не у всех. Это в основном зависит от дозы. Анафилактоидные реакции встречаются редко и включают крапивницу, сыпь, зуд, тошноту и дрожь. При появлении признаков анафилактоидной реакции введение следует немедленно прекратить. Острые тяжелые анафилактоидные реакции очень редки. Они обычно возникают в течение первых нескольких минут после введения и обычно характеризуются внезапным появлением затрудненного дыхания и / или сердечно-сосудистого коллапса, сообщались летальные реакции. Отсроченные реакции хорошо описаны и могут быть тяжелыми. Для них характерны артралгия, миалгия и иногда лихорадка. Начало варьируется от нескольких часов до четырех дней после приема. Симптомы обычно длятся от двух до четырех дней и проходят спонтанно или после приема простых анальгетиков. Может возникнуть обострение боли в суставах при ревматоидном артрите. Сообщалось о местных реакциях, таких как боль и воспаление в месте инъекции или рядом с ним, а также местной реакции в виде флебита. В месте введения препарата наблюдались нежелательные реакции, местные осложнения в месте инъекции, такие как окрашивание кожи, кровотечение, образование стерильных абсцессов, некроз или атрофия тканей.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости. Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: анафилактоидные реакции, включая диспноэ, крапивницу, сыпь, зуд, тошноту, дрожь

Очень редко: острые тяжелые анафилактоидные реакции (внезапное затруднение дыхания и /или сердечно-сосудистый коллапс)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы;

Очень редко: гемолиз

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: затуманивание зрения, онемение

Редко: потеря сознания, припадки, беспокойство, головокружение, тремор

Очень редко: головная боль, парестезия

Психические нарушения

Редко: изменение психического состояния

Нарушения со стороны сосудов

Редко: гипотензия

Очень редко: гипертензия

Нарушения со стороны сердца

Редко: аритмия, тахикардия

Очень редко: брадикардия у плода, усиление сердцебиения

Частота неизвестна: синдром Коуниса

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Очень редко: преходящая тугоухость

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: диспноэ

Редко: боль в груди

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: тошнота, рвота, боль в животе

Редко: диарея

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: приливы, зуд, сыпь

Редко: ангионевротический отек, потливость

Нарушения со стороны костной, мышечной и соединительной ткани

Нечасто: судороги

Редко: миалгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: ощущение жара

Редко: усталость, боль и пигментация кожи в месте введения

Частота неизвестна: гриппоподобное заболевание, начало которого может варьировать от нескольких часов до нескольких дней

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к железу (III) гидроксид полимальтозному комплексу или любому вспомогательному компоненту, указанному в разделе «Состав»;
- анемия, не связанная с дефицитом железа (гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком цианокобаламина, апластическая анемия);
- избыток железа в организме (гемохроматоз, гемосидероз);

- нарушение механизмов включения железа в гемоглобин (свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия, поздняя порфирия кожи);
- I триместр беременности;
- гиперчувствительность к другим парентеральным препаратам железа;
- острая почечная недостаточность;
- острая или хроническая инфекция, так как парентеральное введение железа может усугубить бактериальные или вирусные инфекции;
- декомпенсированный цирроз печени и гепатит.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При введении раствора в слишком высоких дозах комплекс не может быть выведен из организма при помощи гемодиализа из-за своей высокой молекулярной массы. Периодический контроль уровня ферритина сыворотки может помочь в своевременном распознавании прогрессирующего накопления железа.

Передозировка может вызывать острую перегрузку железом, которая проявляется симптомами гемосидероза. При передозировке рекомендуется использовать симптоматические средства и, если необходимо, вещества, связывающие железо (хелаты), например дефероксамин в/в.

При хроническом повторном введении железа в высоких дозах избыток железа будет накапливаться в печени и вызывать воспалительный процесс, который может привести к фиброзу.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При парентеральном введении препараты железа могут вызвать реакции гиперчувствительности, включая серьезные и потенциально летальные анафилактические/анафилактоидные реакции. Есть сведения о реакциях гиперчувствительности, появившихся после парентерального применения комплексов железа, которые ранее не вызывали побочных явлений. Риск появления подобных реакций повышен у пациентов с известной аллергией, в том числе лекарственной аллергией, у пациентов с тяжелой астмой, экземой или другими атопическими явлениями. Риск появления реакций гиперчувствительности также повышен в случае парентерального применения комплексов железа у пациентов с воспалительными и аутоиммунными процессами (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит).

Были получены сообщения о синдроме Коуниса (остром коронарном синдроме, связанном с реакцией гиперчувствительности), который может привести к инфаркту миокарда.

Препарат Ферроксид вводят в присутствии квалифицированного персонала, обученного оказывать помощь при анафилактических реакциях, в условиях, обеспечивающих доступ к реанимационному оборудованию. Пациентов наблюдают в течение 30 минут после инъекции.

Если в процессе введения препарата Ферроксид появляются реакции гиперчувствительности или признаки непереносимости, лечение немедленно прекращают. Для купирования анафилактоидных/анафилактических реакций должен иметься раствор адреналина для инъекций 1:1000, а также условия для проведения сердечно-легочной реанимации. В случае необходимости дополнительно проводят терапию антигистаминными и/или кортикостероидными препаратами.

Побочные эффекты, возникающие у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут усугубить течение основного заболевания. Больные бронхиальной астмой или имеющие низкую железосвязывающую способность сыворотки и/или недостаточность фолиевой кислоты относятся к группе высокого риска развития аллергических или анафилактических реакций. У детей парентеральные препараты железа могут отрицательно влиять на течение инфекционного процесса. Из-за отсутствия клинического опыта не рекомендуется применение лекарственного средства у детей в возрасте до 4 месяцев.

Пациентам с нарушениями функции печени парентеральное железо должно назначаться только после тщательного изучения соотношения риск/польза для пациента.

Назначения парентерального железа следует избегать у пациентов с печеночной дисфункцией из-за перегрузки железом, особенно поздней кожной порфирией, а также любым острым заболеванием печени.

Не следует применять препарат Ферроксид у пациентов с бактериемией.

Внутримышечные и подкожные инъекции железоуглеводных комплексов в очень больших дозах в экспериментальных условиях у животных вызывали саркому у крыс, мышей, кроликов, возможно хомяков, но не у морских свинок. Совокупная информация и независимая оценка показывают, что риск образования саркомы у человека минимален.

В качестве вспомогательного вещества препарат Ферроксид содержит раствор натрия гидроксида, максимальная концентрация Na^+ составляет 0,251 ммоль/мл (0,502 ммоль/ампула), что свидетельствует о низком содержании натрия в препарате.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Информации о контролируемых исследованиях применения препарата Ферроксид у беременных женщин нет. При применении препарата Ферроксид в период беременности необходима тщательная оценка соотношения риск/польза; применение препарата Ферроксид возможно только в случае выраженной необходимости.

При железодефицитной анемии, проявляющейся в ряде случаев в первом триместре беременности, принимают железо перорально. Противопоказано применять препарат в I триместре беременности.

Применение препарата Ферроксид во втором и третьем триместре беременности возможно, если польза от применения препарата превышает потенциальный риск для матери и плода.

Лактация

В малых количествах неизменное железо из полимальтозного комплекса может проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препарат Ферроксид не может применяться одновременно с пероральными железосодержащими препаратами, так как уменьшает всасывание перорального железа. Поэтому лечение с пероральными железосодержащими препаратами начинают не ранее 5 дней после последнего внутримышечного введения железа.

Одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, эналаприл) может вызвать усиление системных эффектов парентеральных препаратов железа

УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения: 4 года.

УСЛОВИЕ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

УПАКОВКА

По 2,0 мл лекарственного средства в ампулах из бесцветного стекла гидролитического класса I с кольцом разлома. На ампулу наклеивают этикетку. 5 ампул в ячейковой упаковке из ПВХ. Одна или две ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния, Илфов, 075100 г. Отопень, ул. Ероилор, №1А /СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223110, г. Логойск ул. Минская, д. 2 А,
Тел./факс: (01774)-53801 E-mail: office@lekpharm.by.