

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

ВЕНОФЕР®

(VENOFER®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для внутрішньовенних ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби для парентерального введення. Препарати заліза. Код АТС В03А С02.

Клінічні характеристики.

Показання. Залізодефіцитні стани:

- при необхідності швидкого поповнення заліза;
- у хворих, які не переносять пероральні препарати заліза;
- при наявності активних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, коли пероральні препарати заліза не ефективні.

-

Протипоказання.

- Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза;
- наявність ознак перенасичення організму залізом (гемосидероз, гемохроматоз) чи порушення процесу його утилізації;
- гіперчутливість до компонентів препарату;
- I триместр вагітності.

Спосіб застосування та дози. Венофер® вводиться тільки внутрішньовенно, шляхом довготривалої ін'єкції чи краплинно, а також у венозну ділянку діалізної системи.

Засіб не призначений для внутрішньо м'язового введення.

Не допускається введення повної терапевтичної дози препарату, тобто дози, яка б повністю компенсувала нестачу заліза в організмі хворого, у вигляді одномоментної інфузії.

Перед тим, як почати лікування повними терапевтичними дозами Веноферу®, слід провести тест-дозу. Необхідно мати реанімаційні засоби. Якщо протягом періоду спостереження, який повинен бути не менше 15 хв, не з'явилися побічні ефекти, можна вводити частину лікувальної дози, що залишилась.

Внутрішньовенне краплинне введення. Венофер® бажано вводити шляхом краплинної інфузії, щоб зменшити ризик розвитку артеріальної гіпотензії і небезпеку попадання розчину в навколорічковий простір.

Безпосередньо перед введенням Венофер® необхідно розвести в 0,9 % розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:20 (1 мл (20 мг заліза) розвести в 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 мл – в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду). Для забезпечення стабільності розчину розводити Венофер® у більших, ніж рекомендовано, об'ємах фізіологічного розчину не допускається.

Отриманий розчин рекомендується вводити зі швидкістю: 100 мг заліза – не менше ніж протягом 15 хв; 200 мг заліза – протягом 30 хв; 300 мг заліза – за 1,5 години; 400 мг – за 2,5 години; 500 мг заліза протягом 3,5 годин.

Введення максимально допустимої дози, що становить 7 мг заліза на 1 кг маси тіла, слід проводити протягом як мінімум 3,5 годин незалежно від загальної дози препарату. У вигляді інфузії максимальну переносиму добову дозу призначають не частіше ніж 1 раз на тиждень.

Перед тим, як почати першу краплинну інфузію, необхідно провести тест-дозу: 20 мг заліза дорослим і дітям з масою тіла більше 14 кг і половину денної дози (1,5 мг заліза/кг) дітям, які мають масу тіла менше 14 кг протягом 15 хв. При відсутності небажаних явищ можна вводити з рекомендованою швидкістю частину розчину, що залишилася.

Внутрішньовенне струминне введення. Венофер® можна також вводити внутрішньовенно повільно у вигляді нерозведеного розчину з швидкістю 1 мл за хвилину (5 мл (100 мг заліза) вводиться за 5 хв), але максимальний об'єм розчину не повинен перевищувати 10 мл (не більше 200 мг заліза) за одну ін'єкцію.

Перед тим, як почати введення, необхідно провести тест-дозу: дорослим та дітям з масою тіла більше 14 кг - 1 мл (20 мг заліза), а дітям з масою тіла менше 14 кг - половину денної дози (1,5 мг заліза/кг) повільно протягом 1-2 хв. Якщо протягом періоду спостереження, який повинен бути не менше 15 хв, не з'явилися побічні ефекти, можна вводити частину лікувальної дози, що залишилась.

Венофер® можна вводити безпосередньо у венозну ділянку діалітичної системи, строго дотримуючись правил, описаних для внутрішньовенної ін'єкції.

Розрахунок дози. Доза розраховується індивідуально відповідно до загального дефіциту заліза в організмі хворого за формулою: загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) (рівень Нb пацієнта (г/л) $0,24^*$ + депоноване залізо (мг).

Для пацієнтів з масою тіла менше 35 кг: нормальний рівень Нb – 130 г/л, кількість депонованого заліза – 15 мг/кг маси тіла. Для хворих з масою тіла більше 35 кг: нормальний рівень Нb – 150 г/л, кількість депонованого заліза – 500 мг. Коефіцієнт $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (вміст заліза в Нb = 0,34 %, об'єм крові = 7 % від маси тіла, коефіцієнт $1000 =$ переведення "г" в "мг").

Загальний об'єм Венофер®, який необхідно ввести (в мл)

= Загальний дефіцит заліза (мг)

20 мг/мл

Маса тіла (кг)	Кумулятивна терапевтична доза препарату Венофер® для введення							
	Нb 60 г/л		Нb 75 г/л		Нb 90 г/л		Нb 105 г/л	
	мл	мг Fe	мл	мг Fe	мл	мг Fe	мл	мг Fe
5	8	160	7	140	6	120	5	100
10	16	320	14	280	12	240	11	220
15	24	480	21	420	19	380	16	320
20	32	640	28	560	25	500	21	420
25	40	800	35	700	31	620	26	520
30	48	960	42	840	37	740	32	640
35	63	1260	57	1140	50	1000	44	880
40	68	1360	61	1220	54	1080	47	940
45	74	1480	66	1320	57	1140	49	980
50	79	1580	70	1400	61	1220	52	1040
55	84	1680	75	1500	65	1300	55	1100
60	90	1800	79	1580	68	1360	57	1140
65	95	1900	84	1680	72	1440	60	1200
70	101	2020	88	1760	75	1500	63	1260
75	106	2120	93	1800	79	1580	66	1320
80	111	2220	97	1940	83	1660	68	1360
85	117	2340	102	2040	86	1720	71	1420
90	122	2440	106	2120	90	1800	74	1480

У випадку, коли повна необхідна доза перевищує максимально дозвану одноразову дозу, рекомендується вводити препарат частинами.

Якщо через 1-2 тижні після початку лікування не спостерігається поліпшення гематологічних показників, початковий діагноз необхідно переглянути.

Розрахунок дози для поповнення рівня заліза після втрати крові чи донорства:

Дозу Веноферу[®], необхідну для компенсації дефіциту заліза, визначають за наступною формулою:

- Якщо кількість втраченої крові відома: внутрішньовенне введення 200 мг заліза (= 10 мл Веноферу[®]) призводить до такого ж підвищення концентрації Hb, як і переливання 1 одиниці крові (= 400 мл з концентрацією Hb 150 г/л);

кількість заліза, котру необхідно компенсувати (мг) = кількість одиниць втраченої крові 200 або необхідний об'єм препарату Венофер[®] (мл) = кількість одиниць втраченої крові 10.

- При зниженні рівня Hb: використовують попередню формулу, але слід мати на увазі, що депо заліза поповнювати не потрібно.

Кількість заліза, котру необхідно компенсувати (мг) = маса тіла (кг) 0,24 (рівень Hb пацієнта) (г/л).
Наприклад: маса тіла - 60 кг, дефіцит Hb = 10 г/л необхідна кількість заліза = 150 мг необхідний об'єм препарату Венофер[®] = 7,5 мл.

Стандартне дозування.

Дорослі та хворі літнього віку: 5-10 мл Веноферу[®] (100-200 мг заліза) 1-3 рази на тиждень залежно від рівня Hb.

Діти: є лише обмежені дані про застосування препарату у дітей. У випадку необхідності рекомендується вводити не більше 0,15 мл Веноферу[®] (3 мг елементарного заліза) на 1 кг маси тіла 1 – 3 рази на тиждень залежно від рівня гемоглобіну.

Максимальна разова доза:

Дорослі та хворі літнього віку:

для ін'єкцій: 10 мл Веноферу[®] (200 мг заліза), тривалість введення не менше 10 хв, призначають не частіше ніж 3 рази на тиждень;

для інфузії: залежно від показань разова доза може досягати 500 мг заліза. Максимально допустима разова доза становить 7 мг заліза на 1 кг маси тіла і вводиться 1 раз на тиждень, але вона не повинна перевищувати 25 мл Веноферу[®] (500 мг заліза). Час введення препарату та спосіб розведення дивись вище.

Побічні реакції. Всі симптоми спостерігалися дуже рідко (частота виникнення < 0,01 % і > 0,001 %) та були тимчасовими;

з боку нервової системи – запаморочення, головний біль, втрата свідомості, парестезії;

з боку серцево-судинної системи – відчуття серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія, колаптоїдний стан, відчуття жару, припливи крові, периферичні набряки;

з боку органів дихання – бронхоспазм, задишка;

з боку шлунково-кишкового тракту – біль у животі, біль в епігастрії, діарея, втрата смаку, нудота, блювання;

з боку шкірних покривів – еритема, свербіж, висипи, порушення пігментації, підвищення пітливості;

з боку опорно-рухового апарату – артралгія, біль у спині, набряк суглобів, м'язовий біль, біль у кінцівках;

з боку імунної системи - анафілактоїдні (псевдоалергічні) реакції, набряки гортані, обличчя;

порушення загального характеру: астенія, біль у грудях, відчуття важкості у грудях, слабкість, відчуття нездужання, блідість, підвищення температури тіла, озноб;

реакції в місці ін'єкції - біль та набряк.

Передозування. Передозування може призвести до гострого перенасичення організму залізом, що може проявитися як гемосидероз. У випадку передозування рекомендується застосовувати симптоматичні засоби і, якщо необхідно, речовини, які зв'язують залізо (хелати).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Дотепер не проводилося добре контрольованих досліджень у вагітних жінок. Обмежений досвід застосування у вагітних пацієнок показав відсутність небажаного впливу на перебіг вагітності та здоров'я плода/дитини. Результати досліджень репродукції у тварин не виявили прямих або опосередкованих шкідливих впливів на

розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. Проте слід враховувати співвідношення ризик/користь при застосуванні препарату у II – III триместрах вагітності.

Надходження неметаболізованого сахарату заліза в грудне молоко малоімовірне. Таким чином, Венофер® не являє небезпеки для дитини, яку годують груддю.

Діти. Є лише обмежені дані щодо застосування препарату у дітей. У випадку необхідності рекомендується вводити не більше 0,15 мл Веноферу® (3 мг елементарного заліза) на 1 кг маси тіла 1 – 3 рази на тиждень залежно від рівня гемоглобіну.

Особливості застосування.

Венофер® можна застосовувати тільки тим пацієнтам, діагноз анемії яких підтверджено результатами відповідних досліджень (наприклад, результатами визначення феритину сироватки чи гемоглобіну (Hb), чи гематокриту (Ht), чи підрахунку кількості еритроцитів або визначення їх параметрів – середнього об'єму еритроциту, середнього вмісту Hb в еритроциті або середньої концентрації Hb в еритроциті).

Перед застосуванням ампули слід оглянути на предмет наявності осаду й ушкоджень. Застосовувати можна тільки коричневий водний розчин, який не містить сторонніх домішок. Венофер® слід вводити негайно після відкриття ампули.

Внутрішньовенні препарати заліза можуть призвести до виникнення алергічних або анафілактоїдних реакцій, потенційно небезпечних для життя. У зв'язку з високим ризиком розвитку алергічних реакцій у хворих з бронхіальною астмою, екземою, полівалентною алергією, алергічними реакціями на інші парентеральні препарати заліза, препарат призначається з обережністю. З особливою обережністю Венофер® слід застосовувати пацієнтам із тяжкими розладами функцій печінки, гострою або хронічною інфекцією. Також обережність потрібна при введенні препарату особам з низькою здатністю сироватки зв'язувати залізо й/або дефіцитом фолієвої кислоти.

Результати досліджень у пацієнтів, які мають реакції підвищеної чутливості до декстрану заліза, показали відсутність ускладнень на тлі лікування препаратом Венофер®.

Слід строго дотримуватися швидкості введення препарату, щоб не допустити розвитку артеріальної гіпотензії. Вища частота розвитку небажаних побічних дій (особливо виникнення гіпотензії) асоціюється зі збільшенням дози або швидкості введення препарату.

Слід уникати навколоранних витоків, оскільки це призводить до некрозу тканин та забарвлення шкіри у коричневий колір. При виникненні такого ускладнення для прискорення виведення заліза та для запобігання його подальшого проникнення в прилеглі тканини рекомендується нанесення на місце ін'єкції препаратів, що містять гепарин. Гель або мазь слід наносити легкими рухами. Не втирати, щоб уникнути подальшого розповсюдження заліза.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Малоімовірна.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Венофер® не слід застосовувати одночасно із залізовмісними пероральними засобами, оскільки абсорбція заліза, застосовуваного внутрішньо, знижується. Тому лікування пероральними препаратами заліза слід починати не раніше ніж через 5 днів після останньої ін'єкції Веноферу®.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Багатоядерні центри заліза (III) гідроксиду оточені ззовні великою кількістю нековалентно зв'язаних молекул сахарози. У результаті цього утворюється комплекс, молекулярна маса якого становить приблизно 43 кД, внаслідок чого його виведення нирками в незміненому вигляді неможливе. Цей комплекс стабільний і в фізіологічних умовах не виділяє іони заліза. Залізо в цьому комплексі зв'язане з структурами, подібними до природного феритину.

Фармакокінетика.

Після одноразового внутрішньовенного введення препарату Венофер®, що містить 100 мг заліза,

максимальна концентрація заліза (в середньому 538 $\mu\text{моль/л}$) досягається через 10 хв. Об'єм розподілу центральної камери практично повністю відповідає об'єму сироватки (близько 3 л). Період напіввиведення - приблизно 6 годин. Об'єм розподілу в стабільному стані становить приблизно 8 л, що вказує на низький розподіл заліза в рідких середовищах організму. Завдяки низькій стабільності сахарату заліза порівняно з трансферином спостерігається конкурентний обмін заліза на користь трансферину, внаслідок чого за 24 години переноситься близько 31 мг заліза. Виділення заліза нирками, яке спостерігається протягом перших 4 годин після ін'єкції, становить менше 5 % від загального кліренсу. Через 24 години рівень заліза сироватки повертається до відмітки, на якій він перебував до введення дози, і виводиться близько 75 % сахарату із судинного русла.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: водний розчин коричневого кольору.

Несумісність. Венофер[®] можна змішувати тільки зі стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду. Ніяких інших розчинів для внутрішньовенного введення і терапевтичних препаратів додавати не дозволяється, оскільки існує ризик преципітації й/або іншої фармацевтичної взаємодії. Сумісність із контейнерами з поліетилену та полівінілхлориду не вивчена.

Термін придатності: 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Термін придатності після розкриття ампули. З мікробіологічної точки зору препарат слід застосовувати негайно.

Термін придатності після розведення фізіологічним розчином. Хімічна й фізична стабільність після розведення при кімнатній температурі становить 12 годин.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 4 до 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці. Не підлягає заморожуванню.

Упаковка. Прозорі скляні ампули (тип I за Європейською Фармакопеєю), що мають насічку на шийці ампули та технічну кольорову мітку у вигляді обідка й крапки по 5 мл або 2 мл № 5 у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: Віфор (Інтернешнл) Інк., / Vifor (International) Inc.

Місце знаходження: Рехенштрассе 37, CH-9014, Ст. Галлен, Швейцарія.

Заявник: Віфор (Інтернешнл) Інк., / Vifor (International) Inc.

Місце знаходження: Рехенштрассе 37, CH-9014, Ст. Галлен, Швейцарія.