

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ВЕНОФЕР®

Регистрационный номер: П N014041/01

Торговое название: Венофер® (Venofer®)

Международное непатентованное или группировочное название: железа(III) гидроксид сахарозный комплекс

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав:

1 мл препарата содержит:

Активное вещество:

железо(III)..... 20 мг

в виде железа(III) гидроксид сахарозного комплекса..... 510–570 мг

Вспомогательные вещества:

натрия гидроксид..... 0–5 мг

в виде 10 % раствора натрия гидроксида..... q.s. до доведения pH 10,5–11,0

вода для инъекций..... 580–640 мг

Описание

Водный раствор коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоанемическое средство, препарат железа для парентерального введения.

Код АТХ: B03AC

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Активный компонент препарата Венофер® – 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 Венофер[®], содержащей 100 мг железа, здоровым добровольцам максимальные суммарные концентрации железа в сыворотке достигались через 10 минут после инъекции, при этом средняя концентрация составляла 538 $\mu\text{моль/л}$. 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 Венофер[®], 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

Венофер® 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 Венофер® 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 Венофер® 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 во время беременности и в период грудного вскармливания

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

Однако Венофер® 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.

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 Венофер® может поступать новорожденному/младенцу с молоком матери, поэтому следует проводить оценку соотношения риска и пользы.

Способ применения и дозы

Применение

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

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

Каждая ампула/флакон препарата Венофер® предназначены исключительно для одноразового использования. Любые остатки неиспользованного лекарственного препарата или его отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Введение препарата Венофер® 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 Венофер® в терапевтической дозе на предмет отсутствия нежелательных явлений.

Внутривенная капельная инфузия

Венофер® 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 Венофер® (мг железа)	Доза препарата Венофер® (мл препарата Венофер®)	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

Венофер® 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

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

Дозы

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

Расчет дозы

Общая кумулятивная доза препарата Венофер®, эквивалентная общему дефициту железа (мг), определяется на основании содержания гемоглобина (Hb) и массы тела (MT). Дозу

препарата Венофер® следует индивидуально рассчитывать для каждого пациента в соответствии с общим дефицитом железа, рассчитанным по нижеприведенной формуле Ганзони, например:

$$\text{Общий дефицит железа [мг]} = \text{масса тела [кг]} \times (\text{целевое содержание гемоглобина} - \text{фактическое содержание гемоглобина}) [\text{г/л}] \times 0,24^* + \text{депонированное железо [мг]}$$

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 %) $\times 0,07$ (масса крови $\approx 7\%$ от массы тела) $\times 1000$ (перевод [г] в [мг])

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

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

Масса тела [кг]	Общее количество препарата Венофер® (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 дозвленную 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 Венофер[®], необходимую для компенсации дефицита железа, можно рассчитать по следующим формулам:

Если количество потерянной крови известно: введение 200 мг железа (10 мл препарата Венофер[®]) 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

$$\begin{array}{l} \text{Необходимый объем препарата} \\ \text{Венофер}^{\text{®}} \text{ [мл]} \end{array} = \begin{array}{l} \text{количество порций потерянной} \\ \text{крови} \times 10 \text{ мл} \end{array}$$

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

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

Пример:

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

$\Rightarrow \cong 150$ мг железа необходимо восполнить

\Rightarrow необходимо 7,5 мл препарата Венофер[®]

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 Венофер[®] (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 Венофер[®] (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 препарата Венофер[®] (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 Венофер®), 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 препарата Венофер®, являлось изменение вкусовых ощущений, которое наблюдалось с частотой 4,5 явления на 100 субъектов. Наиболее важными серьезными нежелательными лекарственными реакциями, связанными с применением препарата Венофер®, являлись реакции гиперчувствительности, которые наблюдались в рамках клинических исследований с частотой 0,25 явления на 100 субъектов.

В таблице ниже представлены нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные после применения препарата Венофер® в рамках клинических исследований, а также в пострегистрационном периоде.

Системно-органный класс	Частые (≥1/100, <1/10)	Нечастые (≥1/1000, <1/100)	Редкие (≥1/10 000, <1/1000)	Частота неизвестна ¹⁾
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек
Нарушения со стороны нервной системы	Нарушение вкусовых ощущений	Головная боль, головокружение, парестезия, гипестезия	Обморок, сонливость	Сниженный уровень сознания, спутанность сознания, потеря сознания, тревога, тремор
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения	Брадикардия, тахикардия

Системно-органный класс	Частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Редкие ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Частота неизвестна¹⁾
Нарушения со стороны сосудов	Снижение артериального давления, артериальная гипертензия	Гиперемия, флебит		Сосудистый коллапс, тромбофлебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка		Бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота, боль в животе, диарея, запор		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь		Крапивница, эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Хроматурия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакции в месте инъекции/инфузии ²⁾	Озноб, астения, утомляемость, периферические отеки, боль	Боль в груди, гипергидроз, пирексия,	Холодный пот, общее недомогание, бледность

Системно-органный класс	Частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Редкие ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Частота неизвестна ¹⁾
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаргатаминотрансферазы, повышение уровня ферритина в плазме крови.	Повышение активности лактатдегидрогеназы в крови	

¹⁾ Спонтанные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде

²⁾ Наиболее частые: боль в месте инъекции/инфузии, экстравазация в месте инъекции/инфузии, раздражение в месте инъекции/инфузии, реакция в месте инъекции/инфузии, изменение окрашивания кожи в месте инъекции/инфузии, кровоподтек в месте инъекции/инфузии, зуд в месте инъекции/инфузии.

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 Венофер[®] 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.

Венофер[®] 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 Венофер® 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 Венофер® 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 препарата Венофер®. 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 и окрашиванию кожи в коричневый цвет. В случаях непреднамеренного проникновения препарата в околовенозное пространство лечение следует проводить в соответствии со стандартами медицинской практики.

Венофер® следует применять только в тех случаях, когда показание к применению подтверждено результатами соответствующих исследований (например, уровень ферритина в сыворотке, уровень насыщения трансферрина, содержание гемоглобина (Hb), эритроцитарные показатели – MCV, MCH, MCHC).

Срок годности после первого вскрытия контейнера

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать незамедлительно.

Срок годности после разведения 0,9 % раствором натрия хлорида (NaCl)

Химическая и физическая стабильность после разведения при комнатной температуре (15-25 °С) составляет 12 часов. Однако с микробиологической точки зрения, препарат следует использовать сразу после разведения. Если препарат не был использован сразу же после разведения, тот, кто использует данный раствор, несёт ответственность за условия и время хранения после разведения, которое в любом случае не должно превышать 3 часов при комнатной температуре, кроме тех случаев, когда разведение было выполнено в контролируемых и надлежащих асептических условиях.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими 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 бесцветные, прозрачные стеклянные ампулы (тип I по Евр. Ф.), имеющие насечку на шейке ампулы и технические цветные метки в виде одного или двух ободков и точки.

По 5 мл препарата в бесцветные, прозрачные стеклянные флаконы (тип I по Евр. Ф.), закрытые эластичной пробкой и алюминиевым колпачком с отрывным элементом.

По 5 ампул или флаконов в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлорида вместе с инструкцией по применению упаковывают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Препарат не подлежит замораживанию.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение /**Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества**

Вифор (Интернэшнл) Инк.

Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен, Швейцария

Vifor (International) Inc.

Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen, Switzerland

Тел. +41 58 851 84 84. Факс: +41 58 851 85 75.

Электронная почта: info@vifor.com

Производитель

АйДиТи Биологика ГмбХ, Ам Фармапарк, 06861 Дессау-Росслау, Германия

(IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark, 06861 Dessau-Rosslau, Germany)

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария)

125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая
Площадь»

Телефон +7 (495) 766-25-25

Электронная почта: info.mo@viforpharma.com

Интернет: www.viforpharma.ru

Дата утверждения данной версии Инструкции: 24 сентября 2020 года.