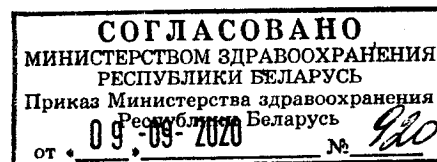


НД РБ

6659 - 2018



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДЕКСТРАФЕР
(DEXTRAFER)

Торговое название: Декстрафер

Общая характеристика

международное непатентованное название: отсутствует

химическое название: железа (III) декстран

физико-химические свойства: вязкая жидкость красно-коричневого цвета.

Состав лекарственного средства

действующее вещество:

1 мл раствора содержит железа декстрана в пересчете на железо (III) – 50 мг;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Форма выпуска. Раствор для внутримышечного введения.

Фармакотерапевтическая группа. Противоанемические средства. Средства на основе железа для парентерального введения. Код АТХ В03А С.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Препарат Декстрафер содержит комплекс железа трехвалентного гидроксида с декстраном. Железо является важной составной частью гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов. Его основная роль заключается в переносе электронов, молекул кислорода, участии в окислительно-восстановительных реакциях при росте и пролиферации тканей. Как составная часть ферментов, железо является катализатором окисления, гидроксигидрирования и других жизненно важных процессов метаболизма.

Железодефицит формируется при недостаточном поступлении железа с пищей, нарушении его абсорбции в пищеварительном тракте, а также при повышенной потребности в нем (усиленный рост, беременность) и как следствие – кровопотери.

В плазме крови железо переносится бета-глобулином трансферрином, который синтезируется в печени. Каждая молекула трансферрина связывается с двумя атомами железа. В комплексе с трансферрином железо переносится в клетки тела, где оно обратимо связывается с ферритином и применяется для синтеза гемоглобина, миоглобина и некоторых ферментов.

После парентерального введения железа декстрана уровень гемоглобина повышается быстрее, чем после введения солей железа внутрь, несмотря на отсутствие зависимости кинетики инкорпорации железа от пути его введения.

Размеры комплекса железа декстрана достаточно большие, поэтому его выведение почками невозможно. Этот комплекс стабилен и в физиологических условиях не происходит высвобождение железа в виде ионов.

Фармакокинетика. После внутримышечной инъекции железа декстран абсорбируется из места инъекции в капилляры и лимфатическую систему. Большая часть декстрана железа после внутримышечных инъекций поглощается в течение 72 часов; большая часть оставшегося железа абсорбируется в течение 3-4 недель. Макромолекулярный декстрановый комплекс поступает в ретикулоэндотелиальную систему, где он распадается на железосодержащий компонент и декс-

6659 - 2018

тран. Железо затем связывается с ферритином или гемосидерином и в меньшей степени – с трансферрином и применяется для синтеза гемоглобина. Декстран метаболизируется или выводится. Количество железа, которое выводится, незначительно.

Различные исследования с внутривенным введением декстрана железа ^{59}Fe пациентам с дефицитом железа, некоторые из которых имели сопутствующие заболевания, позволили установить значения периода полувыведения от 5 часов до более чем 20 часов. 5-часовое значение определяли для ^{59}Fe декстрана железа из исследования, в котором использовались лабораторные методы для отделения циркулирующего декстрана железа ^{59}Fe от связанного с трансферрином ^{59}Fe . 20-часовое значение отражает период полувыведения, определяемый путем измерения всего ^{59}Fe , как циркулирующего, так и связанного. Следует понимать, что эти значения периода полувыведения не представляют собой клиренс железа из организма.

Железо нелегко удаляется из организма, и накопление железа может быть токсичным. Из-за большого размера комплекса (165 000 дальтон) он не выделяется через почки. Небольшое количество железа выделяется с мочой и фекалиями. Исследования *in vitro* показали, что удаление декстрана железа диализом незначительно. Были исследованы шесть различных мембран для диализа (полисульфон, купрофан, ацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, полиметилметакрилат и полиакрилонитрил), включая те, которые отличаются высокой эффективностью и высоким потоком.

Данные доклинической безопасности.

Установлено, что железа декстран являлся тератогенным и эмбриотоксичным у мышей, крыс, кроликов, собак и обезьян, когда его вводили в дозах примерно в 3 раза больше максимальной дозы для человека. Никаких последовательных неблагоприятных эффектов на развитие эмбриона не наблюдалось у мышей, крыс, кроликов, собак и обезьян при дозах 50 мг железа/кг или менее. О фетальной и материнской токсичности сообщалось у обезьян при общей внутривенной дозе 90 мг железа/кг в течение 14 дней. Подобные эффекты наблюдались у мышей и крыс при введении разовой дозы 125 мг железа/кг. Фетальные аномалии у крыс и собак наблюдались при дозах 250 мг железа/кг и выше. Животные, использованные в этих испытаниях, не были железodefицитными. Однако подробная информация из этих исследований недоступна.

Исследования *in vitro* и *in vivo* генотоксичности показали мутагенную активность после введения высокодозовых железодекстрановых комплексов. Однако значимость этих выводов не ясна. Железодекстран не был мутагенным в субтоксических дозах.

Показания к применению

Лечение железodefицитных состояний в следующих случаях:

- когда не могут быть использованы пероральные препараты железа (например, при непереносимости или в случае отсутствия эффекта от пероральных препаратов);
- когда необходимо быстрое восполнение запасов железа в организме.

Способ применения и дозы

Во время и после каждого введения препарата Декстрафер необходимо тщательно отслеживать признаки и симптомы реакций гиперчувствительности.

Декстрафер следует вводить только при наличии персонала, обученного оценке симптомов анафилактических реакций и оказанию неотложных мероприятий по их лечению, в условиях, обеспечивающих возможность проведения немедленных реанимационных мероприятий. Пациент должен наблюдаться для выявления неблагоприятных последствий в течение, по меньшей мере, 30 минут после каждого введения препарата.

Доза препарата определяется индивидуально в зависимости от общего дефицита железа; расчет осуществляется по формуле:

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

общий дефицит железа, мг	=	масса тела (кг) × [целевое значение гемоглобина (г/л) - реальный уровень гемоглобина (г/л)] × 0,24 + депонированное железо (мг)
при массе тела менее 35 кг	-	целевое значение гемоглобина = 130 г/л депонированное железо = 15 мг/кг массы тела
при массе тела 35 кг и более	-	целевое значение гемоглобина = 150 г/л депонированное железо = 500 мг
коэффициент коррекции 0,24	=	0,0034 × 0,07 × 1000, где: 0,34 % – содержание железа в гемоглобине 7 % – общий объем крови в процентах от массы тела 1000 – коэффициент пересчета граммов в миллиграммы

Пример расчета:

масса тела = 70 кг
 действительная концентрация гемоглобина = 80 г/л
 железо, включенное в гемоглобин = $70 \times 0,24 \times (150 - 80) = 1200$ мг
 депонированное железо = 500 мг
 общий дефицит железа = 1700 мг

Общее количество ампул на курс = $\frac{\text{общий дефицит железа, мг}}{100 \text{ мг}}$

Ориентировочное количество препарата в миллилитрах (количество ампул), которое необходимо для восстановления уровня гемоглобина и депо железа

Масса тела (кг)	Количество препарата в мл (количество ампул) на курс лечения			
	гемоглобин 60 г/л	гемоглобин 75 г/л	гемоглобин 90 г/л	гемоглобин 105 г/л
5	3,0 (1,5)	3,0 (1,5)	3,0 (1,5)	2,0 (1)
10	6,0 (3)	6,0 (3)	5,0 (2,5)	4,0 (2)
15	10,0 (5)	9,0 (4,5)	7,0 (3,5)	6,0 (3)
20	13,0 (6,5)	11,0 (5,5)	10,0 (5)	8,0 (4)
25	16,0 (8)	14,0 (7)	12,0 (6)	11,0 (5,5)
30	19,0 (9,5)	17,0 (8,5)	15,0 (7,5)	13,0 (6,5)
35	25,0 (12,5)	23,0 (11,5)	20,0 (10)	18,0 (9)
40	27,0 (13,5)	24,0 (12)	22,0 (11)	19,0 (9,5)
45	30,0 (15)	26,0 (13)	23,0 (11,5)	20,0 (10)
50	32,0 (16)	28,0 (14)	24,0 (12)	21,0 (10,5)
55	34,0 (17)	30,0 (15)	26,0 (13)	22,0 (11)
60	36,0 (18)	32,0 (16)	27,0 (13,5)	23,0 (11,5)
65	38,0 (19)	33,0 (16,5)	29,0 (14,5)	24,0 (12)
70	40,0 (20)	35,0 (17,5)	30,0 (15)	25,0 (12,5)
75	42,0 (21)	37,0 (18,5)	32,0 (16)	26,0 (13)
80	45,0 (22,5)	39,0 (19,5)	33,0 (16,5)	27,0 (13,5)
85	47,0 (23,5)	41,0 (20,5)	34,0 (17)	28,0 (14)
90	49,0 (24,5)	43,0 (21,5)	36,0 (18)	29,0 (14,5)

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ АДМИНИСТРАЦИИ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

6659 - 2018

Примечание: Таблица и прилагаемая формула применимы для определения дозы только для пациентов с железодефицитной анемией. Они не должны использоваться для определения дозы пациентам, нуждающимся в возмещении потери железа в результате кровопотери.

Если рассчитанная общая доза железа на курс лечения превышает максимальную суточную дозу, необходимо распределить введение препарата на несколько раз. Умеренно активным пациентам можно назначать инъекции ежедневно, малоактивным или иммобилизованным – 1-2 раза в неделю. Если после 1-2 недель терапии не наблюдается нормализации гематологических параметров, необходимо пересмотреть установленный диагноз и схему лечения.

Расчет общей дозы для восполнения потерь железа вследствие кровопотери.

1. *Если известно количество потерянной крови:* при введении 200 мг железа внутримышечно (2 ампулы) происходит увеличение гемоглобина на 1 единицу крови (400 мл крови с содержанием гемоглобина 150 г/л).

Общее количество железа (мг),
которое должен получить пациент = количество потерянных единиц крови × 200

Общий объем препарата в
миллилитрах (количество ампул), = количество потерянных единиц крови × 4 мл (2 ампулы)
который должен получить пациент

2. *Если известен сниженный уровень гемоглобина:* для расчета следует использовать нижеприведенную формулу, считая, что нет необходимости в пополнении депонированного железа.

Общее количество железа (мг), = масса тела (кг) × [целевое значение гемоглобина (г/л) -
которое должен получить пациент реальный уровень гемоглобина (г/л)] × 0,24

Пример расчета: пациенту с массой тела 60 кг и дефицитом гемоглобина 10 г/л необходимо ввести ≈150 мг железа (3 мл или 1,5 ампулы препарата).

Обычно раствор препарата глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы – попеременно в левый или правый, чередуя их через день.

Чтобы избежать боли и окраски кожи, важно проводить внутримышечную инъекцию надлежащим образом, используя иглу длиной 50-60 мм для взрослых (для тучных пациентов следует использовать иглу длиной 80-100 мм) и 32 мм для детей. Перед инъекцией следует продезинфицировать кожу, подкожную ткань оттянуть вниз на 2 см для уменьшения растекания введенного раствора. После введения препарата необходимо в течение 1 минуты нажать на место инъекции. Если во время инъекции пациент стоит, он должен перенести вес на ногу, противоположную месту инъекции, если лежит, он должен лежать в положении на боку на стороне, противоположной месту инъекции.

Если побочных реакций не наблюдается, Декстрафер можно вводить в соответствии с индивидуально подобранной схемой до тех пор, пока не будет достигнута общая рассчитанная доза на курс лечения.

Взрослым и пациентам пожилого возраста – 1-2 ампулы препарата (100-200 мг железа) в сутки.

Детям (с 4 месяцев жизни) вводить 0,06 мл препарата на 1 кг массы тела в сутки (3 мг железа/кг в сутки).

Ежедневная рекомендованная доза, как правило, не должна превышать 0,5 мл (25 мг железа) для детей с массой тела до 5 кг; 1,0 мл (50 мг железа) для детей с массой тела до 10 кг; и 2,0 мл (100 мг железа) для других пациентов.

Максимальные суточные дозы:

для детей – 2 мл (100 мг или 1 ампула),

для взрослых – 4 мл (200 мг или 2 ампулы) препарата.

Побочное действие

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категория частоты встречаемости определялась по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных определить нельзя).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - гемолиз, лимфаденопатия, лейкоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - анафилактикоидные реакции, в т. ч. острые тяжелые анафилактикоидные реакции (неожиданное начало затруднения дыхания и/или сердечно-сосудистый коллапс).

Нарушения со стороны нервной системы: часто - временное нарушение вкуса (например, металлический привкус); нечасто - головокружение, головная боль; редко - дезориентация, парестезия, обморок; очень редко - затуманивание зрения, онемение, судороги, возбуждение, тремор; частота неизвестна - изменения психического состояния, нарушение сознания.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта: очень редко - кратковременная глухота.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - аритмия, тахикардия, боль и ощущение сжатия (дискомфорт) в груди, ощущение сердцебиения; частота неизвестна - фетальная брадикардия, синдром Коуниса.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - ощущение приливов, артериальная гипотензия, коллапс; редко - артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - бронхоспазм, диспноэ, остановка дыхания.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто - тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - зуд, крапивница, сыпь; нечасто - эритема; редко - ангионевротический отек, повышенное потоотделение, цианоз, пурпура.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто - мышечные судороги, миалгия, артрит (может представлять собой реактивацию заболевания у пациентов с ревматоидным артритом); редко - артралгия; очень редко - боль в спине.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто - ощущение жара, лихорадка, озноб; редко - повышенная утомляемость, астения, недомогание, периферический отек, хромотурия, бледность, боль и окраска кожи в месте инъекции в коричневый цвет. Сообщалось о таких местных реакциях как чувство жжения, выпуклость, воспаление в месте инъекции или вблизи него, кровотечении, образовании абсцессов, некрозе тканей или атрофии.

Сообщение о 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов. Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. 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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗАЩИТЫ И ОБЕСПЕЧЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата;
- гиперчувствительность к моно- и дисахаридным комплексам, декстрану;
- тяжелые реакции гиперчувствительности на другие парентеральные препараты железа в анамнезе;
- анемия, не связанная с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия, талассемия, анемия, вызванная свинцовой интоксикацией);
- перегрузка железом или нарушения утилизации железа (например, гемохроматоз, гемосидероз);
- острые или хронические инфекции;
- острая почечная недостаточность;
- декомпенсированный цирроз печени и гепатит

Передозировка

Передозировка может привести к острому перенасыщению организма железом, что может проявиться как гемосидероз.

При хроническом повторном введении высоких доз железа избыток железа накапливается в печени и вызывает воспалительный процесс, который может привести к фиброзу.

Лечение. Терапия симптоматическая. Специфическим антидотом железа является хелатирующее средство дефероксамин (хелатирующее средство, связывающее железо) 1 г внутривенно (максимум 15 мг/кг/час).

Меры предосторожности

Препарат можно применять только тем пациентам, у которых диагноз анемии подтвержден результатами соответствующих исследований (например, результатами определения ферритина в сыворотке крови или гемоглобина (Hb), или гематокрита (Ht), или подсчета количества эритроцитов, или определения их параметров – среднего объема эритроцита, среднего содержания или средней концентрации Hb в эритроците).

Реакции гиперчувствительности. Парентерально вводимые препараты железа могут вызывать реакции гиперчувствительности, включая серьезные и потенциально фатальные анафилактические/анафилактоидные реакции. Реакции гиперчувствительности регистрировались также после предыдущего неосложненного введения парентеральных комплексов железа. Были получены сообщения о реакции гиперчувствительности, синдроме Коуниса (остром коронарном синдроме, связанном с реакцией гиперчувствительности), который может привести к инфаркту миокарда, см. раздел «Побочное действие». Риск развития реакций гиперчувствительности повышается у пациентов, уже имевших аллергические реакции, включая аллергию на лекарственные средства, включая пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы, экземой или другой атопической аллергией. Существует также повышенный риск реакций гиперчувствительности к парентеральным комплексам железа у пациентов с иммунными или воспалительными заболеваниями (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Декстрафер следует применять только при наличии персонала, обученного оценке и лечению анафилактических реакций, в условиях, где имеются возможности оказания реанимационной помощи. Каждый пациент должен наблюдаться для выявления симптомов неблагоприятных реакций в течение минимум 30 минут после каждой инъекции Декстрафера. Если при введении препарата возникают реакции гиперчувствительности или признаки непереносимости, лечение необходимо немедленно прекратить. Должны быть доступны средства для сердечно-респираторной реанимации и оборудование для лечения острых анафилактических/анафилактоидных реакций, включая

6659 - 2018

инъекционный раствор адреналина 1: 1000. При необходимости следует назначить дополнительное лечение антигистаминными средствами и/или кортикостероидами.

Факторы, которые влияют на риск анафилактических реакций на препараты железа декстрана, не полностью известны, но ограниченные клинические данные свидетельствуют о том, что риск может быть увеличен среди пациентов с аллергией на лекарственное средство или множественной лекарственной аллергией. Кроме того, одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может увеличить риск реакций на препараты железа декстрана. Степень риска для реакций анафилактического типа 7 после контакта с каким-либо конкретным препаратом железа декстрана неизвестна и может варьировать в зависимости от препарата. Препараты железа декстрана отличаются химическими характеристиками и могут различаться по клиническим эффектам. Препараты железа декстрана не являются клинически взаимозаменяемыми.

Канцерогенез. В случае внутримышечного введения железо-углеводных комплексов не исключается риск канцерогенеза. Такие осложнения были обнаружены в экспериментальных условиях воспроизведения саркомы, когда в исследованиях на животных внутримышечные и подкожные инъекции железо-углеводных комплексов приводили к развитию сарком у крыс, мышей, кроликов и хомяков, но не у морских свинок. Накопленная информация и независимые оценки показывают, что риск саркомогенеза у человека минимален. Длинный латентный период между потенциально канцерогенной инъекцией и появлением опухоли делает невозможным точно оценить риск для человека. Однако было несколько сообщений, описывающих опухоли в месте инъекции у людей, которые ранее получали внутримышечные инъекции железо- углеводных комплексов.

Высокие дозы декстрана железа (5 мл или более) приводят к окрашиванию образцов сыворотки крови в коричневый цвет, взятых через четыре часа после применения декстрана железа. Препарат может вызвать ложное увеличение концентрации билирубина и ложное уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови. Определение сывороточного железа (особенно колориметрическими методами) не может быть значимым в течение 3 недель после введения декстрана железа. Исследование костного мозга для определения запасов железа не может быть значимым после продолжительных периодов терапии декстраном железа, потому что в ретикуло-эндотелиальных клетках может находиться остаточное количество декстрана железа. При неправильном хранении ампул может образовываться осадок, поэтому перед применением их необходимо внимательно осмотреть. Следует применять только ампулы, содержащие гомогенный раствор без осадка.

Раствор следует применить немедленно после открытия ампулы.

Дети. Из-за отсутствия опыта не рекомендуется применение препарата детям возрастом до 4 месяцев.

Применение в период беременности или кормления грудью.

В связи с тем, что данные контролируемых клинических исследований при внутримышечном введении препарата беременным отсутствуют, его назначение в I триместре беременности противопоказано. Во II и III триместрах беременности препарат можно применять только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Незначительное количество железа декстрана проникает в грудное молоко. Для ребенка не следует ожидать возникновения побочных реакций, но препарат следует с осторожностью назначать женщинам, которые кормят грудью.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Данные отсутствуют.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6659 - 2018

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат не следует назначать одновременно с пероральными препаратами железа. Лечение пероральными препаратами железа следует начинать не менее чем через 5 суток после последней инъекции препарата железа.

Несовместимость. Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами в одной емкости.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 5 лет. Не применять после истечения срока годности.

Упаковка. По 2 мл в ампулы стеклянные или ампулы стеклянные с кольцом излома или с надрезом и точкой излома, из стекла марки НС-3 или УСП-1.

Для ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой излома кольцо излома или точка излома белого цвета.

Кольцо излома или надрез расположены на пережиме ампулы. Точка излома расположена над надрезом на шарике капилляра ампулы.

По 3, или 5, или 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению и диском режущим керамическим или ножом ампульным керамическим в картонной коробке с перегородками; или по 5 ампул в блистере из пленки поливинилхлоридной или из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению, диском режущим керамическим или ножом ампульным керамическим в картонной коробке.

Допускается при упаковке в ампулы с кольцом излома или с надрезом и точкой излома диск режущий керамический или нож ампульный керамический не вкладывать.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье».

Местонахождение. Украина, 61013, г. Харьков, ул. Шевченко, 22.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь