

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ликферр100®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ликферр100®

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

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл препарата содержит:

действующее вещество:

железа [III] гидроксид сахарозный комплекс в пересчете на железо [III] – 20 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание: непрозрачный раствор от красно-коричневого до коричневого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антианемические препараты; препараты железа; парентеральные препараты железа.

Код АТХ: B03AC.

Фармакологическое действие

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 Ликферр100[®], 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).

Метаболизм

После инъекции сахара 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 составляла 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 Ликферр100[®], содержащей 100 мг железа, составляло менее 5 % от введенной дозы. Через 24 часа суммарная концентрация железа в сыворотке снижалась до уровня перед введением препарата. Выведение сахарозы почками составляло примерно 75 % от введенной дозы.

Показания к применению

Препарат Ликферр100[®] показан к применению у взрослых, подростков и детей 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

- Повышенная чувствительность к железо-сахарозному комплексу, раствору железо-сахарозного комплекса или к любому компоненту, входящему в состав 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, железа [III] гидроксид сахарозный комплекс 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 Ликферр100® беременными женщинами во II и III триместрах беременности не выявило каких-либо угроз для матери или новорожденного.

Однако препарат Ликферр100® следует применять во время II и III триместра беременности только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата в I триместре беременности противопоказано.

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

Грудное вскармливание

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 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 Ликферр100® может поступать новорожденному/младенцу с молоком матери, поэтому следует проводить оценку соотношения риска и пользы.

Способ применения и режим дозирования

Способ применения

Препарат Ликферр100® вводится только внутривенно: путем капельной инфузии, или медленной инъекции, или непосредственно в венозный участок диализной системы.

Введение препарата Ликферр100® должно осуществляться под наблюдением медицинского персонала, имеющего опыт диагностики и лечения анафилактических реакций, в условиях специализированного отделения. Должна быть обеспечена возможность проведения противошоковой терапии, включающей 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 Ликферр100® в терапевтической дозе на предмет отсутствия нежелательных явлений.

Внутривенная капельная инфузия

Непосредственно перед инфузией препарат нужно развести 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	Максимальный объем разведения стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида	Минимальное время инфузии
100	5	100 мл	15 минут
200	10	200 мл	30 минут
300	15	300 мл	1,5 часа
400	20	400 мл	2,5 часа
500	25	500 мл	3,5 часа

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

Внутривенная инъекция

Препарат Ликферр100® 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 Ликферр100® можно вводить во время сеанса гемодиализа непосредственно в венозный участок диализной системы при соблюдении тех же условий, что и для внутривенной инъекции.

Режим дозирования

Для каждого пациента следует индивидуально рассчитывать кумулятивную дозу препарата Ликферр100®, которую нельзя превышать.

Расчет дозы

Общая кумулятивная доза препарата Ликферр100®, эквивалентная общему дефициту железа (мг), определяется на основании содержания гемоглобина (Hb) и массы тела (МТ). Дозу препарата Ликферр100® следует рассчитывать индивидуально для каждого пациента в соответствии с общим дефицитом железа, рассчитанным по нижеприведенной формуле Ганзони:

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]).

Общее количество препарата Ликферр100 [®] , которое следует ввести (в мл)	=	<u>Общий дефицит железа [мг]</u> 20 мг железа/мл
---	---	---

Общее количество препарата Ликферр100[®] (мл), которое следует ввести, в зависимости от массы тела, фактического содержания гемоглобина и целевого содержания гемоглобина**:

Масса тела, кг	Общее количество препарата Ликферр100 [®] (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) нужно умножить первое значение на 16.
 Если общая необходимая доза превышает максимальную дозированную 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 Ликферр100[®], необходимую для компенсации дефицита железа, можно рассчитать по следующим формулам:

– если количество потерянной крови известно: введение 200 мг железа (10 мл препарата Ликферр100[®]) 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 Ликферр100 [®] [мл]	=	Количество порций потерянной крови × 10 мл
--	---	--

– если содержание гемоглобина ниже желаемого, формула предполагает, что депо железа пополнять не требуется.

Количество железа, которое необходимо восполнить [мг]	=	$\frac{\text{Масса тела [кг]} \times 0,24 \times (\text{целевое содержание гемоглобина} - \text{фактическое содержание гемоглобина}) [\text{г/л}]}{1}$
---	---	--

Пример:

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

=> ~150 мг железа необходимо восполнить;

=> необходимо 7,5 мл препарата Ликферр100[®].

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

Стандартные дозы

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста

5–10 мл препарата Ликферр100[®] (100–200 мг железа) 1–3 раза в неделю.

Максимально переносимая разовая и недельная дозы

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста

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

- 10 мл препарата Ликферр100[®] (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 Ликферр100®), 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 подразделе «Способ применения», даже если пациент не получил максимальной переносимой разовой дозы.

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 Ликферр100® (3 мг железа) на кг массы тела не чаще 3 раз в неделю.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией (НР), регистрировавшейся в рамках клинических исследований железа [III] гидроксид сахарозного комплекса, являлось изменение вкусовых ощущений, которое наблюдалось с частотой 4,5 явления на 100 субъектов. Наиболее важными серьезными нежелательными реакциями, связанными с применением железа [III] гидроксид сахарозного комплекса, являлись реакции гиперчувствительности, которые наблюдались в рамках клинических исследований с частотой 0,25 явления на 100 субъектов.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже перечислены НР, зарегистрированные после применения препарата, содержащего железо-сахарозный комплекс, в рамках клинических исследований, а также в пострегистрационном периоде. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($> 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна*
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность		Анафилактоидные реакции, ангионевротический отек
Нарушения со стороны нервной	Нарушение вкусовых ощущений	Головная боль, головокружение, парестезия,	Обморок, сонливость	Сниженный уровень сознания,

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна*
системы		гипестезия		спутанность сознания, потеря сознания, тревога, тремор
Нарушения со стороны сердца			Ощущение сердцебиения	Брадикардия, тахикардия
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
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота, боль в животе, диарея, запор		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд, сыпь		Крапивница, эритема
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в конечностях, боль в спине		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Хроматурия	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в месте инъекции/инфузии**	Озноб, астения, утомляемость, периферические отеки, боль	Боль в груди, гипергидроз, пирексия	Холодный пот, общее недомогание, бледность
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности гаммаглутамилтрансферазы,	Повышение активности лактатдегидрогеназы в крови	

Системно- органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна*
		аланинаминотран сферазы, повышение уровня ферритина в плазме крови		

* Спонтанные сообщения, полученные в пострегистрационном периоде.

** Наиболее частные: (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).

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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Передозировка

Симптомы

Передозировка может вызывать перегрузку железом, которая может проявляться симптомами гемосидероза.

Лечение

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 Ликферр100® 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.

Препарат Ликферр100® можно смешивать только со стерильным 0,9 % 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 анафилактические 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 повышенной чувствительности. В течение как минимум 30 минут после каждой инъекции препарата Ликферр100® необходимо наблюдение за пациентами на предмет отсутствия нежелательных явлений.

Пациентам, имеющим в анамнезе бронхиальную астму, экзему, другие виды атопических аллергий или аллергические реакции на другие парентеральные препараты железа, препарат Ликферр100® 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 Ликферр100®. У пациентов с хронической инфекцией следует провести оценку соотношения риска и пользы.

Следует избегать проникновения препарата в околососудистое пространство, поскольку это может привести к появлению боли, развитию воспаления и окрашиванию кожи в коричневый цвет. В случаях непреднамеренного проникновения препарата в околососудистое пространство лечение

следует проводить в соответствии со стандартами медицинской практики.

Препарат Ликферр100® следует применять только в тех случаях, когда показание к применению подтверждено результатами соответствующих исследований (например, уровень ферритина в сыворотке, уровень насыщения трансферрина, содержание гемоглобина, эритроцитарные показатели – MCV, MCH, MCHC).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 ампулу (1 мл) препарата, то есть, по сути, не содержит натрия.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания

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 (см. раздел «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.

1 контурную ячейковую упаковку с крышкой неразъемной или без крышки по 5 ампул вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

3 ампулы помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или полиэтилентерефталатной или из ленты полистирольной.

1, 2 или 8 контурных ячейковых упаковок по 3 ампулы вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель / Фасовщик (первичная упаковка)

Эмкюр Фармасьютикалз Лимитед

Участок № J-174, J-168, J-168/1, Корпорация промышленного развития штата Махараштра,
Тарапур, Бойсар, Тхане 401506 Штат Махараштра, Индия.

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Московская обл., г.о. Сергиево-Посадский, п. Беликово, д. 12

Выпускающий контроль качества

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

Московская обл., г.о. Сергиево-Посадский, п. Беликово, д. 11

Держатель регистрационного удостоверения / Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru