НД РБ 3554 - 2014

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от 12.06.2014 № 633

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
(информация для специалистов)

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

СОРБИФЕР® ДУРУЛЕС® таблетки покрытые оболочкой

Международное непатентованное название (МНН): железа (II) сульфат (Ferrous sulfate).

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каждая таблетка содержит сульфат двухвалентного железа в количестве 320 мг, эквивалентном 100 мг Fe^{2+}, и 60 мг аскорбиновой кислоты.
Полный список вспомогательных веществ см. в разделе. 6.1

3. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые оболочкой.
Описание препарата:
Чечевицеобразные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой охра-желтого цвета, с гравировкой "Z" на одной стороне, с характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к медицинскому применению

Железодефицитная анемия.

Профилактика дефицита железа у беременных женщин, когда рацион питания не обеспечивает адекватное поступление железа.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение:
Взрослым и подросткам старше 12 лет:
по 1-2 таблетке в день (в зависимости от степени тяжести анемии).

Профилактика при беременности: рекомендуемая доза 1 таблетка один раз в день или через день в течение двух последних триместров беременности (или с 4-го месяца). Продолжительность лечения определяется индивидуально, на основании лабораторных показателей, характеризующих состояние обмена железа. Лечение следует продолжать до достижения оптимального уровня гемоглобина и восстановления резерва железа в организме (600 мг для женщин и 1200 мг для мужчин). Для дальнейшего пополнения депо может потребоваться продолжение приема препарата еще в течение примерно двух месяцев. Обычно длительность лечения при значительной потере железа составляет 3-6 месяцев.

Необходимо учитывать официальные местные руководства относительно подходящего использования железосодержащих лекарственных средств для лечения и профилактики анемии, связанной с дефицитом железа.

Особые группы пациентов
Пациенты с нарушениями функции печени и почек

В связи с отсутствием адекватных клинических данных, лекарственное средство следует принимать с осторожностью. При хронических заболеваниях печени, почек с нарушением их функций препарат противопоказан.

Пожилые пациенты
В связи с отсутствием адекватных клинических данных у пожилых пациентов, лекарственное средство следует принимать с осторожностью.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет
Таблетки нельзя назначать младенцам и детям младше 12 лет.

Способ применения
Таблетку нельзя делить или разжевывать. Таблетку следует проглотить целиком и запить не менее чем половиной стакана жидкости. Таблетки следует принимать, по крайней мере, за ½ часа до еды. Нельзя давать таблетки пациенту в положении лежа.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, приведенных в разделе 6.1
- стеноз пищевода и/или обструктивные изменения пищеварительного тракта
- патологические процессы, сопровождающиеся повышенным отложением железа (например, гемохроматоз, гемосидероз)
- повторные переливания крови
- другие виды анемии, не связанные с дефицитом железа (апластическая, гемолитическая анемия, талассемия, мегалобластная анемия) или обусловленные нарушением утилизации железа (сидеоахрестическая анемия, анемия, вызванная отравлением свинцом)
- хронические заболевания печени, почек с нарушением их функций
- язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, язвенный колит в стадии обострения
- стеноз пищевода, кишечная непроходимость и/или обструктивные изменения ЖКТ, острые кровотечения из ЖКТ
- совместное применение с парентеральными препаратами железа
- состояния, связанные с аскорбиновой кислотой: гипероксалурия, оксалатные камини в почках
- тромбофлебит, склонность к тромбозам

4.4 Меры предосторожности при медицинском применении

Препарат эффективен только при заболеваниях, сопровождающихся дефицитом железа. Перед началом лечения следует диагностировать железодефицитное состояние (низкий уровень железа в сыворотке, повышенный общий резерв связывания железа). При других, не железодефицитных видах анемии (анемия вследствие инфекции, анемии, сопровождающие хронические заболевания, талассемия) назначение препарата излишне.
Прием препаратов железа может вызвать окрашивание стула в черный цвет.
Во время лечения пероральными препаратами железа может наступить ухудшение воспалительных или язвенных заболеваний ЖКТ. Не следует применять препарат при инфекционно-воспалительных процессах (острая респираторная вирусная инфекция, ангина, пневмония и т. п.), поскольку в этом случае железо аккумулируется в очаге воспаления и не используется по назначению. Считается, что препараты железа повышают патогенность некоторых микроорганизмов и могут негативно влиять на прогноз течения инфекционных болезней. Поэтому пациентам, у которых не

зарегистрировано железодефицитной анемии, не следует назначать препараты железа.
Гипосидеремия, связанная с воспалительными синдромами, не чувствительна к терапии препаратами железа.
Для предотвращения окрашивания зубной эмали препарат следует глотать целиком, не разжевывая.
При приеме препарата возможен ложноположительный результат анализа кала на скрытую кровь.
Аскорбиновая кислота в моче может привести к искажению результатов при определении сахара в моче.
Для улучшения усвоения железа из кишечника одновременно с лечением следует полноценно питаться, употребляя мясные продукты, овощи, фрукты.
Препарат не следует запивать крепким чаем, кофе, молоком. Потребление значительных количеств чая подавляет всасывание железа.
Продукты из хлебных злаков (хлеб, пшенная и пшеничная каши, хлопья), зернобобовых (соя, горох), рис, молочные продукты, яйца замедляют всасывание железа. Промежуток между приемом препарата и употреблением этих продуктов должен составлять не менее 2 часов.
Не следует употреблять алкоголь во время лечения.
При курсовом применении необходимо периодически контролировать показатели гематокрита, гемоглобина, эритроцитов и индексы (MCV, MCH), ретикулоцитов, сывороточного железа, трансферрина и ферритина сыворотки.
Не следует прекращать лечение сразу после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов. С целью создания в организме "депо" железа нужно принимать препарат еще не менее 1-2 месяцев.
Случайное попадание железосодержащих препаратов в дыхательные пути может привести к необратимому бронхиальному некрозу. Поэтому в случае случайного вдыхания фрагментов таблеток необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.
Чтобы избежать риска возможной передозировки железа, особую осторожность требуется соблюдать, если используются другие добавки железа.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Сорбифер® Дурулес® не следует сочетать со следующими препаратами:
- *ципрофлоксацин*: при совместном применении всасывание ципрофлоксацина уменьшается на 50%, таким образом, имеется опасность, что его концентрация в плазме не достигнет терапевтического уровня;
- *левофлоксацин:* при совместном применении всасывание левофлоксацина уменьшается;
- *моксифлоксацин*: при совместном применении биодоступность моксифлоксацина уменьшается на 40%. При одновременном применении моксифлоксацина и Сорбифер®а Дурулес® между приемом этих препаратов следует выдержать максимально возможный интервал времени, составляющий, по крайней мере, 6 часов;
- *норфлоксацин*: при совместном применении всасывание норфлоксацина уменьшается примерно на 75%;
- *офлоксацин*: при совместном применении всасывание офлоксацина уменьшается примерно на 30%;
- *микофенолата мофетил*: резкое понижение всасывания на 90% микофенолата мофетила наблюдалось при совместном применении с препаратами, содержащими железо.

При совместном применении Сорбифер® Дурулес® с нижеприведенными препаратами может возникнуть необходимость в изменении их дозы. Между приемом препарата

Сорбифер® Дурулес® и любого из этих препаратов следует выдержать максимально возможный интервал времени, составляющий, по крайней мере, 2 часа:
- *Пищевые добавки*, содержащие кальций или магний, а также *антацидные препараты*, содержащие алюминий, кальций или магний, формируют комплексы с солями железа, ухудшая таким образом, всасывание друг друга.

- *Каптоприл*: при одновременном применении с каптоприлом его площадь под кривой концентрация-время уменьшается в среднем на 37%, вероятно, вследствие химической реакции в желудочно-кишечном тракте.

- *Цинк*: при одновременном применении всасывание солей цинка уменьшается.

- *Клодронат*: в исследованиях *in vitro* было установлено, что препараты, содержащие железо, образуют комплекс с клодронатом. Несмотря на то, что исследования *in vivo* не проводились, можно предположить, что при совместном применении всасывание клодроната уменьшается.

- *Дефероксамин*: при совместном применении всасывание как дефероксамина, так и железа уменьшается вследствие образования комплексов.

- *Леводопа*: при совместном применении сульфата железа с леводопой и карбидопой – вероятно вследствие образования комплексов – биоусвояемость леводопы у здоровых добровольцев уменьшается на 50%, а карбидопы – на 75%.

- *Метилдопа (левовращающая):* при совместном применении солей железа (сульфата и глюконата железа) с метилдопой - вероятно вследствие образования хелатных комплексов – биоусвояемость метилдопы понижается, что может ухудшить ее антигипертензивный эффект.

- *Пеницилламин*: при совместном применении пеницилламина с солями железа - вероятно вследствие образования хелатных комплексов – всасывание как пеницилламина, так и солей железа уменьшается.

- *Алендронат*: в исследовании *in vitro* препараты, содержащие железо, формировали комплексы с алендронатом, понижая всасывание последнего. Результаты в условиях *in vivo* отсутствуют.

- *Клодронат*: в исследовании *in vitro* препараты, содержащие железо, формировали комплексы с клодронатом, понижая его всасывание. Результаты в условиях *in vivo* отсутствуют.

- *Ризедронат*: в исследовании *in vitro* препараты, содержащие железо, формировали комплексы с ризедронатом. Несмотря на то, что такое взаимодействие не изучалось в условиях *in vivo,* можно предположить, что при совместном применении всасывание ризедроната уменьшится.

- *Тетрациклин*: при совместном применении всасывание тетрациклина, уменьшается, поэтому при комбинированном применении следует выдержать максимально возможный интервал времени, который составляет не менее 3 часов между приемами. Применение железосодержащих препаратов ухудшает энтерогепатический цикл доксициклина, как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении, поэтому следует избегать совместного применения этих средств.

- *Гормоны щитовидной железы*: при совместном применении железосодержащих препаратов и тироксина всасывание последнего может понизиться, что может привести к безуспешности заместительной терапии.

- *Циметидин*: при совместном применении Сорбифер® Дурулес® с циметидином понижение кислотности желудка, вызванное циметидином, уменьшает всасывание железа.

- С *этидроновой кислотой:* снижается активность этидроновой кислоты.

Прочие взаимодействия

- С *препаратами железа* и другими лекарственными средствами, в состав которых входит железо - возможно накопление железа в печени: повышается вероятность передозировки железа.

– С *панкреатином, колестирамином*: происходит уменьшение абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта.

- С *метилдиоксифенилаланином*: снижение абсорбции метилдиоксифенилаланина в ротовой полости на 61-73%.

- С *токоферолом:* снижается активность обоих препаратов.

- С *глюкокортикостероидами:* возможно усиление стимуляции эритропоэза.

- С *аллопуринолом:* возможно накопление железа в печени.

- С *ацетогидроксамовой кислотой:* снижается активность обоих препаратов.

- С *хлорамфениколом:* снижается эффективность препаратов железа. Подавляется образование эритроцитов и снижается уровень гемоглобина.

- С *этанолом:* повышается абсорбция и риск возникновения токсических осложнений.

Взаимодействия, связанные с аскорбиновой кислотой
Повышает концентрацию *салицилатов* в крови (повышает риск развития кристаллурии), *этинилэстрадиола, бензилпенициллина*, и *тетрациклинов*. Понижает концентрацию *пероральных контрацептивов*. Повышает активность *норадреналина*. Понижает антикоагулянтный эффект *производных кумарина, гепарина*. Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа, а также железа из продуктов питания (за счет перевода трехвалентного железа в двухвалентное). Повышает общий клиренс этилового спирта. Может повлиять на эффективность дисульфирама при лечении хронического алкоголизма. Одновременное применение аскорбиновой кислоты и дефероксамина повышает экскрецию железа.
Ацетилсалициловая кислота, пероральные контрацептивы, свежие соки и *щелочные напитки* снижают всасывание и усвоение аскорбиновой кислоты.

При применении Сорбифер® Дурулес® с чаем, кофе, яйцами, молочными продуктами, хлебом из муки грубого помола, хлопьями из зерен или пищи, богатой волокнами, может уменьшиться всасывание железа.

4.6 Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

В терапевтических дозах Сорбифер® Дурулес® можно применять при беременности и грудном вскармливании (см. раздел 4.2).

4.7 Влияние на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами

Сорбифер® Дурулес® не влияет на способность вождения автомобиля и управление механизмами – такие данные отсутствуют.

4.8 Побочное действие

НД РБ 3554 - 2014

Во время лечения Сорбифером® Дурулес® поступали сообщения о следующих побочных эффектах, которые приводятся по системам органов и частоте их проявления. Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: частые: ≥1/100 – <1/10; редкие: ≥1/10 000 – <1/1000.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, эритропоэтическая порфирия или поздняя кожная порфирия.

Нарушения со стороны иммунной системы:
гиперчувствительность, крапивница, анафилаксия, боль в горле.

Нарушения со стороны нервной системы:
головная боль, головокружение, слабость, раздражительность.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
Нечасто: отек гортани.
Случайное попадание железосодержащих препаратов в дыхательные пути может привести к необратимому бронхиальному некрозу (особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов, испытывающих трудности при глотании).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
Частые: тошнота, боль в животе, понос, запор.
Нечастые: изменения стула, диспепсия, рвота, гастрит.
Редкие: язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода.
Частота неизвестна: метеоризм, окрашивание зубов (при неправильном использовании таблеток), язвы в полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
Редкие: сыпь, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
при применении в высоких дозах – гипероксалурия и формирование оксалатных почечных камней.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:
ощущение жара.

4.9 Передозировка:

Токсичность: неорганические соли железа наиболее токсичны. Соли железа опасны для маленьких детей. Токсические дозы < 30 мг Fe^{2+} / кг не вызывают, либо вызывают минимальные реакции отравления; дозы 30-60 мг Fe^{2+} / кг вызывают умеренное, а > 60 мг Fe^{2+} /кг – тяжелое отравление. Определение исходной концентрации железа в сыворотке крови имеет прогностическое значение, однако, в дальнейшем тяжесть интоксикации не всегда коррелирует с уровнем железа в сыворотке крови.

Симптомы:
Первыми симптомами передозировки железа являются: боль в животе, тошнота, рвота и понос (иногда с кровью), сонливость и шок. Также может развиться обезвоживание, метаболический ацидоз.
В тяжелых случаях состояние больного может улучшиться, однако после кажущегося улучшения через 6-24 часа могут развиться следующие симптомы: коагулопатия, сердечно-сосудистый коллапс (из-за сердечной недостаточности в связи с поражением миокарда), гипогликемия, печеночная и почечная недостаточность, мышечные судороги и кома. При этом возможен риск перфорации кишечника и септицемия, вызванная *Yersinia enterocolitica*. В дальнейшем (через несколько недель или месяцев) могут развиться цирроз печени и пилоростеноз.

Лечение:
Промывание желудка, при необходимости – промывание кишечника. Определение уровня железа в сыворотке крови. Немедленная регидратация и коррекция ацидоза и электролитов. При отравлениях значительным количеством железа (> 60 мг Fe^{2+}/кг) или, если у пациента уже развились симптомы метаболического ацидоза параллельно с промыванием желудка парентеральная инфузия дефероксамина и симптоматическая терапия. В других случаях – сначала определение уровня железа в сыворотке крови и инфузия дефероксамином в зависимости от результата анализа. Дефероксамин назначать в дозе 15 мг/кг/час в виде медленной инфузии до устранения симптомов интоксикации и метаболического ацидоза и понижения уровня железа в сыворотке крови до <60 мкмоль/л. В тяжелых случаях могут потребоваться более высокие дозы. Наличие метаболического ацидоза может указывать на остаточные токсические явления. Если пациент находится в предшоковом состоянии или в состоянии шока, следует немедленно начинать интенсивное поддерживающее лечение электролитами, переливание плазмы или крови и оптимальную оксигенацию. При необходимости введения вазопрессорных средств рекомендуется допамин. Необходимо контролировать функцию почек и печени. При почечной недостаточности гемоперфузия или гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат предназначается для устранения дефицита железа.

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антианемические препараты. Препараты железа (двухвалентного) для приема внутрь. Код АТХ: B03A A07

Роль железа в организме:
Железо (II) как компонент протопорфириновой простетической группы гемоглобина играет важную роль в связывании и транспорте кислорода и углекислого газа.
Железо протопорифриновой группы цитохромов играет ключевую роль в процессе транспорта электронов. В этих процессах захват и отдача электронов возможны вследствие обратимой реакции перехода Fe(II)↔Fe(III).
Железо в значительных количествах также находится в миоглобине мышц.
Аскорбиновая кислота способствует всасыванию и усвоению железа (она стабилизирует ион Fe(II), препятствуя его превращению в ион Fe(III).

Механизм действия
Длительное высвобождение ионов железа Fe(II) является результатом технологии создания таблеток. Во время прохождения через ЖКТ, ионы железа Fe(II) постоянно высвобождаются из пористого матрикса таблетки на протяжении 6 часов. Медленное высвобождение активного вещества предотвращает развитие патологически высоких местных концентрации железа, таким образом, применение препарата Сорбифер® Дурулес® позволяет избежать ирритации слизистой оболочки.

5.2 Фармакокинетические свойства

Железо всасывается из двенадцатиперстной кишки и верхнего сегмента подвздошной кишки. Степень всасывания железа, связанного с гемом, примерно 20%, а железа, не связанного с гемом – 10%. Для эффективного всасывания железо должно быть в форме Fe(II). После приема внутрь аскорбиновая кислота полностью всасывается из ЖКТ. Соляная кислота желудка стимулируют всасывание железа, восстанавливая его из Fe(III) до Fe(II). Аскорбиновая кислота улучшает всасывание железа и улучшает биодоступность лекарственного средства

НД РБ 3554 - 2014

Поступающее в эпителиальные клетки кишечника железо Fe(II) (ферро форма) подвергается внутриклеточному окислению до Fe(III) (ферри форма), которое связывается с апоферритином. Часть апоферритина поступает в кровь, другая часть временно остается в эпителиальных клетках кишечника в форме ферритина, которая поступит в кровь через 1-2 дня или выведется из организма с калом в процессе десквамации эпителиальных клеток.
Около 1/3 железа, поступающего в кровь, связывается с апотрансферрином, молекула которого при этом превращается в трансферрин. Комплекс железо-трансферрин транспортируется в органы-мишени и после связывания с рецепторами, находящимися на поверхности их клеток, попадает в цитоплазму с помощью эндоцитоза. В цитоплазме железо отделяется и вновь связывается с апоферритином. Апоферритин окисляет железо до Fe(III), а в восстановлении железа участвуют флавопротеины.
Отсутствуют данные о фармакокинетике препарата при нарушении функции печени или почек.

5.3 Доклинические исследования безопасности

Нет данных о каких-либо опасных свойствах препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Повидон (К-25), полиэтилен порошок, карбомер 934 Р, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172), парафин твердый.

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности

3 года.
Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С, в недоступном для детей месте!

6.5 Упаковка

По 30 или 50 таблеток во флаконах из коричневого стекла, укупоренных полиэтиленовыми крышками с контролем первого вскрытия и снабженных амортизатором-гармошкой. Каждый флакон упакован в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению для пациентов.

6.6 Меры предосторожности при использовании и удалении в отходы

Специальные требования отсутствуют.
Удаление любых количеств неиспользованного препарата или отходов следует выполнять в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

НД РБ 3554 - 2014

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ОАО Фармацевтический завод ЭГИС
H-1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38
Венгрия

Выпускается по лицензии фирмы АстраЗенека, Швеция