

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

СОРБІФЕР ДУРУЛЕС (SORBIFER[®] DURULES[®])

Склад:

діючі речовини: заліза сульфат, кислота аскорбінова;

1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (що відповідає 100 мг заліза двохвалентного), 60 мг аскорбінової кислоти;

допоміжні речовини: повідон, поліетену порошок, карбомери, магнію стеарат;

склад оболонки: гіпромелоза, макроголи, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), парафін.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації.

Код АТС В03А Е10.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика і лікування залізодефіцитної анемії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату;
- стеноз стравоходу та/або інші обструктивні захворювання шлунково-кишкового тракту; дивертикул кишечнику; кишкова непрохідність;
- стани, що супроводжуються підвищеним накопиченням заліза (гемохроматоз, гемосидероз);
- повторна гемотрансфузія;
- інші види анемії, не зумовлені дефіцитом заліза (наприклад гемолітична анемія, спричинена недостатністю вітаміну В12);
- порушення механізмів включення заліза у гемоглобін (анемія, що спричинена отруєнням свинцем) сидероахрестична анемія;
- тромбоз, схильність до тромбозів, тромбофлебіт, тяжкі захворювання нирок;
- одночасне застосування парентеральних форм заліза;

- розлад механізмів виведення заліза (таласемія);
- цукровий діабет;
- сечокам'яна хвороба (при застосуванні аскорбінової кислоти понад 1 г на добу);
- непереносимість фруктози.

Спосіб застосування та дози.

Для профілактики анемії дорослим та дітям віком від 12 років призначають по 1 таблетці на добу. Для лікування анемії дорослим та дітям старше 12 років призначають по 1 таблетці 2 рази на добу. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи склянкою води, принаймні за 30 хв до їди. У разі виникнення побічних реакцій добову дозу можна знизити на 50 % (1 таблетка на добу).

Протягом перших 6 місяців вагітності рекомендованою дозою препарату є 1 таблетка на добу, в останньому триместрі вагітності, а також у період годування груддю – по 1 таблетці 2 рази на добу. Тривалість лікування залежить від індивідуальних результатів перевірки вмісту заліза в плазмі крові. Після нормалізації рівня гемоглобіну введення препарату повинно тривати до повного насичення запасів заліза (приблизно 2 місяці). У разі наявності симптомів залізодефіцитної анемії середня тривалість лікування становить 3 – 6 місяців.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку, виразки стравоходу, стеноз стравоходу. При тривалому застосуванні аскорбінової кислоти у високих дозах понад 1 г на добу – подразнення слизової оболонки травного тракту, печія.

Можливі алергічні реакції (у т.ч. свербіж, почервоніння шкіри, анафілаксія), а також набряк Квінке, анафілактичний шок при наявності сенсibiliзації.

З боку сечовидільної системи: ушкодження гломерулярного апарату нирок, кристалурія, утворення уратних, цистинових та/або оксалатних конкрементів у нирках і сечовивідних шляхах.

З боку ендокринної системи: ушкодження інсулярного апарату підшлункової залози (гіперглікемія, глюкозурія) та порушення синтезу глікогену аж до появи цукрового діабету.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, дистрофія міокарду.

З боку кровотворної системи: тромбоцитоз, гіперпротромбінемія, еритроцитопенія, нейтрофільний лейкоцитоз; у хворих із недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази кров'яних тілець може спричинити гемоліз еритроцитів.

З боку нервової системи: підвищена збудливість, порушення сну, головний біль.

З боку обміну речовин: порушення обміну цинку, міді.

Передозування.

Симптоми.

Початкові симптоми передозування заліза - нудота, блювання, діарея, криваві випорожнення, біль у животі, сонливість, шок. Можуть також розвиватися дегідратація, метаболічний ацидоз, гіперглікемія, тахікардія, артеріальна гіпотензія.

У тяжких випадках після очевидного поліпшення стану тривалістю 6-24 годин може статися рецидив, що характеризується коагулопатією, судинною недостатністю (внаслідок серцевої недостатності, пов'язаної з ураженням міокарда), гіпертермією, гіпоглікемією печінковою і нирковою недостатністю, судомами і комою. Існує ризик перфорацій шлунково-кишкового тракту, а також розвитку *Yersinia enterocolica sepsis*. Пізніше (через декілька тижнів, іноді – місяців) можуть розвинутися цироз печінки та стеноз пілоруса. У деяких чутливих пацієнтів (з дефіцитом глюкозо-6-фосфат дегідрогенази) передозування вітаміну С (аскорбінова кислота) може спричинити тяжкий ацидоз та гемолітичну анемію.

Лікування.

- Випити молоко або рідину, яка спричиняє блювання.
- Промити шлунок розчином десфероксаміну (2 г/л), потім ввести 50-100 мл води, що містить 5 г десфероксаміну, і залишити у шлунку. Для дорослих може бути корисним випити манітол або сорбітол, щоб полегшити перистальтику шлунку. Індукція діареї може бути дуже небезпечною для дітей і особливо, для дітей молодшого віку, тому її

слід уникати. Пацієнт повинен перебувати під пильним контролем для своєчасного виявлення можливої аспірації.

- Таблетки поглинають рентгенівські промені, таким чином шляхом рентгенівського дослідження черевної порожнини можна виявити кількість таблеток, які могли залишитися у шлунково-кишковому тракті після вимушеного блювання і промивання шлунка.
- При тяжкій інтоксикації: при шоці та/або комі та при високих рівнях заліза в сироватці крові (> 90 $\mu\text{моль/л}$ у дітей і > 142 $\mu\text{моль/л}$ у дорослих) негайно слід розпочати інтенсивну підтримуючу терапію і призначити десфероксамін (15 мг/кг/год шляхом повільної інфузії, максимальна доза – 80 мг/кг/добу). Надто висока швидкість введення може призвести до артеріальної гіпотензії.
- При менш тяжкій інтоксикації можна ввести десфероксамін внутрішньом'язово (50 мг/кг, максимальна загальна доза 4 г).
- Протягом усього періоду інтоксикації рекомендується контроль рівня заліза в сироватці.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат можна застосовувати вагітним і жінкам, які годують груддю, як для профілактики, так і для лікування залізодефіцитної анемії

Діти.

Препарат застосовують дітям віком від 12 років.

Особливості застосування.

Препарат ефективний лише при дефіциті заліза. Діагноз дефіциту заліза повинен бути встановлений (рівень заліза в сироватці висока загальна здатність заліза до зв'язування сироватці крові) перед початковим призначенням препарату.

Цей препарат неефективний при інших видах анемії, які не пов'язані з дефіцитом заліза (інфекційна анемія, анемія, спричинена хронічними захворюваннями). Запальні і виразкові захворювання органів шлунково-кишкового тракту можуть загострюватися при пероральному прийомі препарату. При лікуванні препаратом кал може набувати чорного кольору.

Препарати заліза з обережністю застосовують хворим з такими захворюваннями: лейкоз, хронічні захворювання печінки та нирок, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання кишечника (ентерит, виразковий коліт, хвороба Крона). При курсовому призначенні необхідний систематичний контроль показників сироваткового заліза та гемоглобіну.

Слід враховувати, що аскорбінова кислота в дозі понад 1 г на добу протипоказана пацієнтам із сечокам'яною хворобою.

При прийомі високих доз і тривалому застосуванні препарату необхідно контролювати функцію нирок та рівень артеріального тиску, а також функцію підшлункової залози.

Не слід призначати великі дози препарату хворим з підвищеним рівнем згортання крові.

Одночасний прийом препарату з лужним питтям зменшує всмоктування аскорбінової кислоти, тому не слід запивати препарат лужною мінеральною водою. Також всмоктування аскорбінової кислоти може порушуватися при кишкових дискінезіях, ентеритах та ахілії.

З обережністю застосовують для лікування пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6- фосфатдегідрогенази.

Аскорбінова кислота як відновник може впливати на результати лабораторних досліджень, наприклад, при визначенні вмісту в крові глюкози, білірубіну, активності трансаміназ, лактатдегідрогенази тощо.

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

Слід з обережністю застосовувати препарат під час керування транспортними засобами і робіт іншими механізмами, зважаючи на можливість виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Необхідно уникати сумісного застосування Сорбіферу Дурулесу:

- з ципрофлоксацином, оскільки зменшується абсорбція ципрофлоксацину приблизно на 50 % та існує ризик, що концентрація ципрофлоксацину у плазмі залишається нижчою за терапевтичні рівні в плазмі;
- з левофлоксацином, оскільки зменшується абсорбція левофлоксацину;
- з моксифлоксацином, оскільки зменшується біодоступність моксифлоксацину приблизно на 40 %, тому за необхідності сумісного застосування цих препаратів інтервал між їх прийомами повинен становити не менше 6 годин
- з норфлоксацином, оскільки зменшується абсорбція норфлоксацину приблизно на 75 %;
- з офлоксацином, оскільки зменшується абсорбція офлоксацину приблизно на 30 %.

Сумісне застосування Сорбіферу Дурулесу і нижчевказаних препаратів потребує корекції доз цих препаратів, а інтервал між їх прийомами повинен становити не менше 2 годин.

- *Кальціє- і магнієвмісні харчові добавки, алюмінію гідроксид та кальціє- або магнієвмісні антациди* утворюють комплекс із солями заліза, завдяки чому вони зменшують всмоктування один одного;
- *каптоприл*: при сумісному застосуванні зменшується площа каптоприлу під кривою залежності "концентрація-час" (приблизно на 37 %), можливо, внаслідок хімічної реакції шлунково-кишковому тракту;
- *цинк*: при сумісному застосуванні зменшується всмоктування солей цинку;
- *клодронат*: дослідження *in vitro* показали, що залізовмісні препарати утворюють комплекс із клодронатом. Хоча дослідження взаємодії *in vivo* не проводилися, можна зробити висновок, що при одночасному призначенні цих препаратів зменшується абсорбція клодронату;
- *десфероксамін*: комбіноване застосування цих препаратів зменшує абсорбцію як десфероксаміну, так і заліза внаслідок утворення комплексу;
- *леводопа*: при застосуванні з леводопою або карбідопою заліза сульфат зменшує біодоступність разової дози леводопи приблизно на 50 %, а біодоступність разової дози карбідопи – майже на 75 %, можливо, через утворення хелатного комплексу;
- *метилдопа*: при сумісному застосуванні метилдопи і солей заліза (заліза сульфат або заліза глюконат) біодоступність метилдопи зменшується, можливо, через утворення хелатного комплексу, що може призводити до зменшення гіпотензивного ефекту;
- *пеніцилінамін*: при сумісному застосуванні пеніцилінаміну і солей заліза зменшується всмоктування і пеніцилінаміну, і солей заліза через утворення хелатного комплексу;
- *ризедронат*: дослідження *in vitro* показали, що залізовмісні препарати утворюють комплекс з ризедронатом. Хоча дослідження взаємодії *in vivo* не проводилися, можна припустити, що сумісне призначення цих препаратів зменшує всмоктування ризедронату;
- *тетрацикліни*: при сумісному застосуванні зменшується всмоктування як заліза, так і тетрациклінів, тому за необхідності одночасного застосування цих препаратів інтервал між їх прийомами повинен становити не менше 3 годин;
- *гормони щитовидної залози*: одночасне призначення препаратів заліза і тироксину може зменшувати всмоктування останнього;
- з *токоферолом* знижується активність обох препаратів;
- з *панкреатином, холестираміном, D-пеніциламіном* відбувається зменшення абсорбції заліза із шлунково-кишкового тракту;
- з *глюкокортикостероїдами* можливе посилення стимуляції еритропоезу;
- з *етанолом* підвищується абсорбція та ризик виникнення токсичних ускладнень;
- з *аскорбіновою кислотою* посилюється всмоктування заліза.

При застосуванні Сорбіферу Дурулесу разом з циметидином зменшується секреція соляної кислоти у шлунку, оскільки циметидин зменшує всмоктування заліза. Тому інтервал між прийомом цих препаратів повинен становити принаймні 2 години.

При одночасному вживанні чаю, кави, яєць, хліба, продуктів, багатих на рослинні волокна, абсорбція заліза може зменшуватися.

Одночасне застосування хлорамфеніколу може уповільнити розвиток клінічного ефекту заліза.

Абсорбція аскорбінової кислоти знижується при одночасному застосуванні пероральних контрацептивних засобів, вживанні фруктових або овочевих соків, лужного пиття. Аскорбінова кислота при пероральному застосуванні підвищує абсорбцію пеніциліну, тетрацикліну, заліза, знижує ефективність гепарину та непрямих антикоагулянтів, підвищує ризик розвитку кристалурії при лікуванні саліцилатами. Одночасний прийом аскорбінової кислоти і дефероксаміну підвищує тканинну токсичність заліза, особливо у серцевому м'язі, що може призвести до декомпенсації системи кровообігу. Препарат можна приймати лише через 2 години після ін'єкції дефероксаміну.

Тривалий прийом великих доз особами, які лікуються дисульфіраміном, гальмує реакцію дисульфірам-алкоголь. Великі дози препарату зменшують ефективність трициклічних антидепресантів, нейролептиків – похідних фенотіазину, каналцеву реабсорбцію амфетаміну, порушують виведення мексилетину нирками. Препарати хінолінового ряду, кальцію хлорид, саліцилати, кортикостероїди при тривалому застосуванні зменшують запаси аскорбінової кислоти в організмі.

Солі заліза зменшують ресорбцію одночасно прийнятих ліків, таких як тетрациклін, інгібітори ДНК-гірази (наприклад, ципрофлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин), дифосфонат, пеніциламін, леводопа, карбідопа і метилдопа, пеніцилін, сульфасалазин.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Заліза сульфат поповнює нестачу заліза в організмі. Як частина протопорфіринової простетичної групи гемоглобіну залізо (II) відіграє важливу роль у зв'язуванні і транспорті кисню та вуглекислого газу.

У складі протопорфіринової групи ферментів цитохрому залізо відіграє ключову роль у процесах транспорту електронів. У цих процесах поглинання і вивільнення електронів здійснюється шляхом зворотної трансформації $\text{Fe (II)} \longleftrightarrow \text{Fe (III)}$.

Велика кількість заліза може бути також виявлена в молекулах міоглобіну м'язів.

Вітамін С підвищує абсорбцію заліза у кишковому тракті та бере участь у окисно-відновлюваних процесах.

Фармакокінетика.

Залізо всмоктується із дванадцятипалої кишки і проксимальної частини порожньої кишки. Швидкість абсорбції гемзв'язаного заліза становить майже 20 %, тоді як гемнезв'язаного заліза - приблизно 10 %. Для кращого всмоктування залізо повинно знаходитися у формі Fe (II) . Соляна кислота в шлунку і вітамін С сприяють всмоктуванню заліза шляхом відновлення Fe (III) у Fe (II) .

Залізо (Fe (II) - ferro), надходячи в епітеліальні клітини кишечника, окислюється до заліза Fe (III) ferric і зв'язується з апоферитином. Одна частина апоферитину надходить у кровообіг, інша залишається тимчасово в епітеліальних клітинах кишечника у вигляді феритину, який або надходить у кровообіг через 1 – 2 дні, або виводиться з фекаліями разом зі злущеним епітелієм. Майже 1/3 заліза, що надходить у кровообіг, зв'язується з апотрансферином, завдяки чому молекула перетворюється на трансферин. Залізо транспортується до органів-мішеней у вигляді трансферину, який після зв'язування з позаклітинними рецепторами надходить до цитоплазми шляхом ендоцитозу. Тут залізо відокремлюється від трансферину і знову зв'язується з апоферитином. Під впливом апоферитину залізо окиснюється і окиснена форма (Fe (III)) відновлюється до флавопротеїну.

Метод виготовлення таблеток, вкритих оболонкою, забезпечує безперервне вивільнення іонів заліза (II). Під час їх проходження через шлунково-кишковий тракт іони заліза (II) протягом 6 годин безперервно вивільняються з пористої матриці. Повільне вивільнення діючої речовини запобігає небезпечно високим концентраціям заліза, завдяки чому можна уникнути подразнення кишкового епітелію.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Сочевицеподібні, трохи двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою охра-жовтого кольору, з гравіруванням “Z” з одного боку, з характерним запахом.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 або 50 таблеток у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина /EGIS Pharmaceutical PLC, Hungary

Місцезнаходження.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай 65 Угорщина /9900, Kormend, Matyas kiraly ut. 65, Hungary