

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Железа карбоксимальтозат - Бинергия, 50 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: железа карбоксимальтозат.

Каждый мл раствора для внутривенного введения содержит 50 мг железа (в виде железа карбоксимальтозата).

Каждая ампула или флакон вместимостью 2 мл содержит 100 мг железа (в виде железа карбоксимальтозата).

Каждый флакон вместимостью 10 мл содержит 500 мг железа (в виде железа карбоксимальтозата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Непрозрачный раствор темно-коричневого цвета.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 года.

- Лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтверждён лабораторными исследованиями.
- Лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Расчёт дозы препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия осуществляется на основе следующего пошагового подхода: определение индивидуальной потребности в железе, расчёт и назначение дозы (доз) железа, оценка насыщенности организма пациента железом после введения.

### *Шаг 1: Определение индивидуальной потребности в железе*

Индивидуальная потребность в железе для восполнения посредством препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия определяется на основании массы тела и уровня гемоглобина (Hb) пациента.

Для определения общей потребности в железе следует использовать приведенную ниже таблицу. Для восстановления общей потребности в железе может потребоваться 2 дозы (см. Шаг 2 по расчёту и назначению максимальной индивидуальной дозы (доз) железа).

Дефицит железа должен быть подтверждён лабораторными анализами.

#### Определение общей потребности в железе

| Hb           |                | Пациенты с массой тела |                 |                 |
|--------------|----------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| г/дл         | ммоль/л        | ниже 35 кг             | от 35 до <70 кг | от 70 кг и выше |
| <10          | <6,2           | 30 мг/кг массы тела    | 1500 мг         | 2000 мг         |
| от 10 до <14 | от 6,2 до <8,7 | 15 мг/кг массы тела    | 1000 мг         | 1500 мг         |
| ≥14          | ≥8,7           | 15 мг/кг массы тела    | 500 мг          | 500 мг          |

### *Шаг 2: Расчёт и назначение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа*

На основании определенной общей потребности в железе необходимо ввести соответствующую дозу (дозы) препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия с учётом следующих условий:

#### Взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше

При разовом введении препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела (при внутривенной струйной инъекции) или 20 мг железа/кг массы тела (при внутривенной инфузии);
- 1000 мг железа (20 мл препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия).

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия составляет 1000 мг железа (20 мл препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия) в неделю. Если общая потребность в железе выше, то введение дополнительной дозы следует проводить как минимум через 7 дней после введения первой дозы.

#### Дети в возрасте от 1 года до 13 лет

При разовом введении препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела;
- 750 мг железа (15 мл препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия).

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия составляет 750 мг железа (15 мл препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия) в неделю. Если общая потребность в железе выше, то введение дополнительной дозы следует проводить как минимум через 7 дней после введения первой дозы.

### *Шаг 3: Оценка насыщенности организма пациента железом после введения*

Повторную оценку уровня железа должен проводить клинический специалист на основании индивидуального состояния пациента. Оценка уровня гемоглобина необходимо проводить не

ранее, чем через 4 недели после последнего применения препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия, чтобы дать достаточное время для эритропоэза и усвоения железа. Если пациенту необходимо дальнейшее восполнение запасов железа в организме, то потребность в железе необходимо рассчитать повторно (см. Шаг 1 по определению индивидуальной потребности в железе).

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше: однократная максимальная суточная доза у пациентов на гемодиализе с хронической болезнью почек не должна превышать 200 мг железа.

Дети в возрасте от 1 года до 13 лет: у пациентов с хроническим заболеванием почек, требующим гемодиализа, эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата не изучались. В связи с этим препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия не рекомендуется применять у детей в возрасте от 1 года до 13 лет с хроническим заболеванием почек, требующим проведения гемодиализа.

#### Дети до 1 года

Эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата у детей в возрасте до 1 года не установлены, поэтому препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия не рекомендуется для детей этой возрастной группы.

### Способ применения

Препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия необходимо применять только внутривенно следующим образом:

- в виде инъекции, или
- в виде инфузии, или
- во время сеанса гемодиализа в неразведенном виде непосредственно в венозный участок диализной системы.

Препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия нельзя применять подкожно или внутримышечно.

Перед применением следует осмотреть ампулы и флаконы на наличие возможного осадка и повреждений. Можно использовать только однородный раствор без осадка.

Необходимо внимательно следить за появлением симптомов и признаков реакций гиперчувствительности во время и после каждого введения препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия.

Препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия следует применять в отделениях, имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций. Каждого пациента следует наблюдать на предмет развития признаков или симптомов реакций гиперчувствительности в течение как минимум 30 минут после каждого введения раствора железа карбоксимальтозата (см. раздел 4.4).

#### *Внутривенная струйная инъекция*

Препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия может вводиться внутривенно в неразведенном виде.

Взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше: максимальная однократная доза составляет 15 мг железа/кг массы тела, но не должна превышать 1000 мг железа.

Дети в возрасте от 1 года до 13 лет: максимальная однократная доза составляет 15 мг железа/кг массы тела, но не должна превышать 750 мг железа.

Скорость введения внутривенной инъекции препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия

| Железа карбоксимальтозат - Бинергия | Эквивалентная доза железа | Скорость введения / минимальное время введения |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
| >2 до 4 мл                          | >100 до 200 мг            | Минимальное время введения не предписывается   |
| >4 до 10 мл                         | >200 до 500 мг            | 100 мг железа/мин                              |
| >10 до 20 мл                        | >500 до 1000 мг           | 15 мин                                         |

#### Внутривенная инфузия

Препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия может вводиться внутривенно капельно (инфузионно). В этом случае препарат необходимо развести.

Взрослые и подростки в возрасте 14 лет и старше: максимальная однократная доза составляет 20 мг железа/кг массы тела, но не должна превышать 1000 мг железа.

Дети в возрасте от 1 года до 13 лет: максимальная однократная доза составляет 15 мг железа/кг массы тела, но не должна превышать 750 мг железа.

Непосредственно перед инфузионным введением препарат Железа карбоксимальтозат - Бинергия необходимо развести стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в соотношениях, указанных в таблице:

#### Руководство по разведению препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия для инфузии

| Железа карбоксимальтозат - Бинергия | Железо          | Количество стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций <sup>1</sup> | Минимальное время введения                   |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| >2 до 4 мл                          | >100 до 200 мг  | 50 мл                                                                          | Минимальное время введения не предписывается |
| >4 до 10 мл                         | >200 до 500 мг  | 100 мл                                                                         | 6 мин                                        |
| >10 до 20 мл                        | >500 до 1000 мг | 250 мл                                                                         | 15 мин                                       |

Примечание:

<sup>1</sup> Для сохранения стабильности препарата не разрешается разведение до концентраций менее 2 мг железа/мл (объем раствора препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия не учитывается).

Несовместимость лекарственного препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия см. в разделе 6.2.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия.

- Признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа.
- Беременность (I триместр).
- Препарат не рекомендуется применять у детей в возрасте от 1 года до 13 лет с хроническим заболеванием почек, требующим проведения гемодиализа (см. раздел 4.4).
- Детский возраст до 1 года.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Требуется осторожность при следующих состояниях: печёночная и почечная недостаточность, острая или хроническая инфекция, астма, экзема или атопические аллергии.

Рекомендуется контролировать применение железа карбоксимальтозата у беременных женщин (II–III триместр) (см. раздел 4.6).

Железа карбоксимальтозат не должен применяться для внутримышечного или подкожного введения.

Каждая ампула или флакон препарата предназначены только для однократного применения.

Препарат должен назначаться только тем пациентам, у которых диагноз анемии подтверждён соответствующими лабораторными данными.

##### *Реакции гиперчувствительности*

Вводимые парентерально препараты железа могут вызывать реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, которые могут иметь летальный исход, поэтому при введении препарата должны быть доступны соответствующие средства для проведения сердечно-лёгочной реанимации. Если во время применения препарата возникают реакции гиперчувствительности или признаки непереносимости, необходимо немедленно прекратить лечение препаратом.

Риск возникновения реакций гиперчувствительности на железа карбоксимальтозат повышается у пациентов с аллергическими реакциями, включая аллергические реакции на лекарственные препараты, а также у пациентов с тяжелой астмой в анамнезе, экземой или другой атопической аллергической реакцией.

Также существует повышенный риск реакций гиперчувствительности на парентеральные комплексы железа у пациентов с иммунными или воспалительными состояниями (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит).

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности после предшествующих неосложнённых введений любых комплексов парентерального железа, в том числе железа карбоксимальтозата. Каждого пациента следует наблюдать на предмет развития нежелательных реакций в течение как минимум 30 минут после каждого введения железа карбоксимальтозата. При появлении признаков гиперчувствительности или симптомов непереносимости препарата введение препарата необходимо немедленно прекратить. Должны быть доступны оборудование и средства для сердечно-лёгочной реанимации на случай острой анафилактической реакции, включая инъекционный раствор адреналина 1:1000. При необходимости следует дополнительно назначить антигистаминные препараты и/или кортикостероиды.

##### *Гипофосфатемия*

Вводимые парентерально препараты железа могут вызывать гипофосфатемию, которая в большинстве случаев является кратковременной и протекает без клинических симптомов. Были отмечены отдельные случаи гипофосфатемии, при которых требовалось медицинское вмешательство, главным образом у пациентов с наличием факторов риска и после продолжительного лечения железом, вводимым внутривенно в высоких дозах.

### *Гипофосфатемическая остеомалация*

В постмаркетинговых исследованиях сообщалось о случаях гипофосфатемии, приводящей к гипофосфатемической остеомалации и переломам, которые требовали клинического вмешательства, включая хирургическое.

Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают артралгию или боли в костях. Пациенты, получающие несколько высоких доз препарата для длительного лечения и имеющие сопутствующие факторы риска (такие как дефицит витамина D, мальабсорбция кальция и фосфата, вторичный гиперпаратиреоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, воспалительное заболевание кишечника и остеопороз), должны находиться под наблюдением врача на предмет возникновения гипофосфатемической остеомалации. В случае стойкой гипофосфатемии лечение железа карбоксимальтозатом следует пересмотреть.

### *Печёночная и почечная недостаточности*

У пациентов с дисфункцией печени парентеральные препараты железа следует применять только после тщательной оценки пользы/риска. Следует избегать введения парентеральных препаратов железа у пациентов с дисфункцией печени, когда перегрузка железом является провоцирующим фактором возникновения поздней кожной порфирии (ПКП). Тщательный мониторинг статуса железа позволит избежать перегрузки железом.

Отсутствуют данные по безопасному применению железа карбоксимальтозата у пациентов с хроническим заболеванием почек, находящихся на гемодиализе и получающих однократные дозы более 200 мг железа.

### *Инфекции*

Парентеральное железо необходимо применять с осторожностью в случае острой или хронической инфекции, астмы, экземы или атопических аллергий. Рекомендуется прекратить терапию железа карбоксимальтозатом у пациентов с продолжающейся бактериемией. У пациентов с хроническими инфекциями необходимо выполнить тщательную оценку пользы/риска с учётом возможности угнетения эритропоэза (вследствие хронической инфекции).

### *Околоуенозное проникновение препарата в прилегающие ткани*

Необходимо соблюдать осторожность при внутривенном введении железа карбоксимальтозата, чтобы не допустить проникновения препарата в околоуенозное пространство, так как это может вызвать раздражение кожи и возможное длительное окрашивание тканей в месте введения в коричневый цвет. При проникновении препарата в околоуенозное пространство введение железа карбоксимальтозата должно быть немедленно прекращено.

### *Взаимозаменяемость*

Комплексы железа клинически не взаимозаменяемы.

Железа карбоксимальтозат отличается от других комплексов железа, например, таких как железа полимальтозат, железа сахарозный комплекс, железа деризомальтозный комплекс, железа олигоизомальтозный комплекс и др. Если врачом принято решение о прекращении применения железа карбоксимальтозата и начале лечения другими комплексами железа (или наоборот), необходимо тщательно рассмотреть различия между этими препаратами в показаниях, фармакокинетике, дозировке, способе введения и профиле безопасности.

### Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит до 5,5 мг натрия на 1 мл неразбавленного раствора, что эквивалентно 0,3 % от рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для взрослого человека максимального ежедневного поступления, равного 2 г натрия.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Так же, как и любые другие парентеральные препараты железа, железа карбоксимальтозат уменьшает всасывание железа из желудочно-кишечного тракта при одновременном применении с пероральными препаратами железа.

В связи с этим, при необходимости, терапию пероральными препаратами железа следует начинать не ранее, чем через 5 дней после последней инъекции железа карбоксимальтозата.

Несовместимость лекарственного препарата см. в разделе 6.2.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Беременность

Имеются ограниченные данные по применению железа карбоксимальтозата у беременных женщин. Лечение препаратом следует ограничить II и III триместром беременности и проводить только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. Дефицит железа в I триместре беременности в большинстве случаев можно лечить пероральными препаратами железа.

Исследования на животных показали, что железо, вводимое парентерально, может проникать через плацентарный барьер и влиять на развитие скелета плода.

Парентеральное введение железа может вызывать брадикардию плода, которая может возникать вследствие реакции гиперчувствительности у матери. Во время внутривенного введения парентерального железа беременным женщинам следует тщательно наблюдать за реакцией плода.

##### Лактация

Имеется ограниченный опыт клинического применения железа карбоксимальтозата в период лактации. Клинические исследования показали, что поступление железа из препарата железа карбоксимальтозата в грудное молоко незначительно (менее 1 %). На основании ограниченных данных по кормящим грудью женщинам маловероятно, что препарат несёт опасность для детей, находящихся на грудном вскармливании.

##### Фертильность

Данные отсутствуют. Исследования на животных не выявили влияния железа карбоксимальтозата на фертильность.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Железа карбоксимальтозат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако некоторые нежелательные реакции (такие как головокружение, обморок, предобморочное состояние и другие, см. раздел 4.8) могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, отмечающим у себя данные нежелательные реакции, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до полного исчезновения указанных симптомов.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, классифицированы по системно-органному классу и распределены по частоте возникновения в следующем порядке: 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 оценить невозможно).

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях, выявленных в ходе проведения клинических исследований, в рамках которых железа карбоксимальтозат принимали более чем 9 000 пациентов (включая более чем 100 детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет), а также реакциях, сообщения о которых были получены в постмаркетинговый период:

| Система или орган                                                              | Часто ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )             | Нечасто ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ ) | Редко ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ )                              | Частота неизвестна <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          | —                                                | Гиперчувствительность                    | Анафилактические реакции                                              | —                               |
| Нарушения метаболизма и питания                                                | Гипофосфатемия                                   | —                                        | —                                                                     | —                               |
| Психические нарушения                                                          | —                                                | —                                        | Тревога <sup>2</sup>                                                  | —                               |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Головная боль, головокружение                    | Искажение вкуса, парестезия              | —                                                                     | Потеря сознания <sup>1</sup>    |
| Нарушения со стороны сердца                                                    | —                                                | Тахикардия                               | —                                                                     | Синдром Коуниса <sup>1</sup>    |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | «Приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия | Артериальная гипотензия                  | Предобморочное состояние <sup>2</sup> , обморок <sup>2</sup> , флебит | —                               |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | —                                                | Одышка                                   | Бронхоспазм <sup>2</sup>                                              | —                               |

| Система или орган                                             | Часто ( $\geq 1/100$ , но $< 1/10$ )            | Нечасто ( $\geq 1/1000$ , но $< 1/100$ )                                                                                                                                                                                                                                          | Редко ( $\geq 1/10000$ , но $< 1/1000$ )                                                                                               | Частота неизвестна <sup>1</sup>               |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта               | Тошнота                                         | Боль в животе, рвота, запор, диарея, диспепсия                                                                                                                                                                                                                                    | Вздутие живота                                                                                                                         | —                                             |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                  | —                                               | Кожная сыпь <sup>3</sup> , кожный зуд, крапивница, эритема                                                                                                                                                                                                                        | Ангioneвротический отёк <sup>2</sup> , отсроченное изменение цвета кожи <sup>2</sup> , бледность <sup>2</sup>                          | Отёк лица <sup>1</sup>                        |
| Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани | —                                               | Боль в суставах, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, судороги мышц                                                                                                                                                                                                         | —                                                                                                                                      | Гипофосфатемическая остеомалация <sup>1</sup> |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                    | Реакции в области инъекции/инфузии <sup>4</sup> | Лихорадка, слабость, озноб, периферические отёки, боль в груди, недомогание                                                                                                                                                                                                       | Гриппоподобное состояние (может возникнуть через промежуток времени, составляющий от нескольких часов до нескольких дней) <sup>2</sup> | —                                             |
| Лабораторные и инструментальные данные                        | —                                               | Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови | —                                                                                                                                      | —                                             |

Примечание:

<sup>1</sup> Нежелательные реакции, которые отмечались исключительно в постмаркетинговый период: частота встречаемости оценивается как редкая.

<sup>2</sup> Нежелательные реакции, которые отмечались как в постмаркетинговый период, так и в клинических исследованиях.

<sup>3</sup> Включая нежелательные реакции, обозначаемые следующими предпочтительными терминами: кожная сыпь (индивидуальная частота этой нежелательной реакции оценивается как нечастая) и эритематозная сыпь, генерализованная, макулезная, макулопапулезная, зудящая (индивидуальная частота всех нежелательных реакций оценивается как редкая).

<sup>4</sup> Включая, но не ограничиваясь нежелательными реакциями, обозначаемыми следующими предпочтительными терминами: боль в месте введения, гематома, изменение цвета кожи, экстрavasация, раздражение, реакция в месте введения (индивидуальная частота всех нежелательных реакций оценивается как нечастая) и парестезия (индивидуальная частота нежелательной реакции оценивается как редкая).

Описание отдельных нежелательных реакций

Наиболее частой нежелательной реакцией является тошнота, встречающаяся у 3,2 % пациентов, за которой следуют реакции в месте инъекции/инфузии, гипофосфатемия, головная боль, «приливы» крови к лицу, головокружение и артериальная гипертензия. Реакции в месте инъекции/инфузии включают несколько нежелательных реакций, которые по отдельности являются нечастыми или редкими.

Для участников клинических исследований, которые показали снижение уровня фосфора в сыворотке, минимальные значения были получены примерно через 2 недели, а в большинстве случаев возвращались к исходным значениям через 12 недель после лечения железа карбоксимальтозатом. Наиболее серьёзными нежелательными реакциями являются анафилактические реакции, частота встречаемости которых оценивается как редкая (см. раздел 4.4).

Дети

Профиль безопасности у детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет сравним с профилем безопасности для взрослых. 110 детей получали железа карбоксимальтозат в рамках 7 клинических исследований. О серьёзных нежелательных реакциях не сообщалось. Сообщалось о таких несерьёзных нежелательных реакциях, как гипофосфатемия (5 случаев), крапивница (5 случаев), реакции в месте инъекции/инфузии (4 случая), боль в животе (2 случая), «приливы» крови к лицу (2 случая), головная боль (2 случая), лихорадка (2 случая), повышение активности печёночных ферментов (2 случая) и сыпь (2 случая). Запор, гастрит, гипертония, зуд и жажда были отмечены только по одному разу.

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

#### **4.9. Передозировка**

Железа карбоксимальтозат обладает низкой токсичностью. Препарат хорошо переносится, риск случайной передозировки минимален.

##### Симптомы

Введение железа карбоксимальтозата в количестве, превышающем потребности организма, может привести к накоплению железа в местах его хранения (депо), что, в конечном итоге, приводит к гемосидерозу. Мониторинг таких показателей обмена железа, как сывороточный ферритин и процент насыщения трансферрина, может помочь в диагностике чрезмерного накопления железа в организме.

##### Лечение

В случае накопления железа необходимо проводить лечение в соответствии со стандартами медицинской практики, например, рассмотреть возможность использования хелатирующего средства для связывания железа.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: B03AC

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Железа карбоксимальтозат, раствор для внутривенного введения, содержит трёхвалентное железо в стабильной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железа-гидроксидного ядра с углеводным лигандом. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабо связанного железа (также называемого лабильным или свободным железом). Комплекс создан, чтобы обеспечить контролируемый источник утилизируемого железа для транспортирующих железо и депонирующих железо белков организма (трансферрин и ферритин, соответственно). Клинические исследования показали, что гематологический ответ и заполнение депо железа происходит быстрее после внутривенного введения железа карбоксимальтозата по сравнению с принимаемыми внутрь аналогами.

Утилизация эритроцитами  $^{59}\text{Fe}$  и  $^{52}\text{Fe}$  из радиоактивно меченого железа карбоксимальтозата быстро увеличивалась в течение первых 6–9 дней после введения и варьировалась от 61 % до 99 %. После 24 дней у пациентов с дефицитом железа отмечалась утилизация радиоактивно меченого железа от 91 % до 99 %, и у пациентов с анемией почечного генеза утилизация радиоактивно меченого железа составляла от 61 % до 84 %.

##### Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата изучались в разных терапевтических областях, требующих внутривенного введения препарата для устранения дефицита железа. Результаты показали, что железа карбоксимальтозат быстро повышает уровень гемоглобина (Hb) и быстро пополняет истощенные запасы железа в различных

популяциях пациентов с железодефицитной анемией. Основные исследования более подробно описаны ниже.

## *Кардиология*

### Хроническая сердечная недостаточность

Исследование CONFIRM-HF – двойное слепое рандомизированное исследование в двух группах, в котором сравнивали применение железа карбоксимальтозата ( $n = 150$ ) и плацебо ( $n = 151$ ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа в течение периода лечения продолжительностью 52 недели. В день 1 и неделю 6 (фаза коррекции) пациенты получали либо железа карбоксимальтозат в соответствии с упрощенным планом дозирования с использованием исходного уровня Hb и массы тела при скрининге (см. раздел 4.2), либо дозу плацебо, либо не получали ни дозу препарата, ни плацебо. На 12-й, 24-й и 36-й неделе (поддерживающая фаза) участники получали железа карбоксимальтозат (500 мг железа) или плацебо, если уровень ферритина в сыворотке крови составлял  $< 100$  нг/мл или  $100\text{--}300$  нг/мл при коэффициенте насыщения трансферрина железом (TSAT)  $< 20\%$ . Преимущество лечения железа карбоксимальтозатом по сравнению с плацебо было продемонстрировано при помощи первичной конечной точки эффективности – изменения в тесте с 6-минутной ходьбой относительно исходного уровня до 24-й недели ( $33 \pm 11$  м,  $p = 0,002$ ). Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода исследования до 52-й недели ( $36 \pm 11$  метров,  $p < 0,001$ ).

Исследование EFFECT-HF – открытое (с применением слепого метода оценки конечных точек) рандомизированное исследование в двух группах, в котором сравнивали применение железа карбоксимальтозата ( $n = 86$ ) и стандартной терапии ( $n = 86$ ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и дефицитом железа в течение 24 недель лечения. В день 1 и неделю 6 (фаза коррекции) пациенты получали либо железа карбоксимальтозат в соответствии с упрощенным планом дозирования при использовании исходного уровня Hb и массы тела при скрининге (см. раздел 4.2), либо стандартную терапию. На 12-й неделе (фаза поддерживающей терапии) пациенты получали железа карбоксимальтозат (500 мг железа) или стандартную терапию, если уровень ферритина в сыворотке крови составлял  $< 100$  нг/мл или от 100 до 300 нг/мл при TSAT  $< 20\%$ . Преимущество лечения карбоксимальтозатом железа по сравнению со стандартной терапией было продемонстрировано на основе оценки первичной конечной точки эффективности – изменения пикового значения  $\text{VO}_2$  с поправкой на вес относительно исходного уровня до 24-й недели (LS Mean (среднее значение, установленное методом наименьших квадратов) –  $1,04 \pm 0,44$ ,  $p = 0,02$ ).

## *Нефрология*

### Хроническая болезнь почек, требующая проведения гемодиализа

Исследование VIT-IV-CL-015 – открытое рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором сравнивали применение железа карбоксимальтозата ( $n = 97$ ) и железа гидроксид сахарозного комплекса ( $n = 86$ ) у пациентов с железодефицитной анемией, находящихся на гемодиализе. Пациенты получали железа карбоксимальтозат или железа гидроксид сахарозный комплекс 2–3 раза в неделю в виде однократных доз по 200 мг железа, которые вводили прямо в диализатор, до достижения индивидуально рассчитанной кумулятивной дозы железа (средняя кумулятивная доза железа в пересчете на железа карбоксимальтозат – 1700 мг). Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших повышения уровня Hb на  $\geq 1,0$  г/дл через 4 недели после начала исследования. Через 4 недели после исходного уровня у 44,1 % пациентов наблюдался ответ на лечение железа карбоксимальтозатом (то есть повышение уровня Hb на  $\geq 1,0$  г/дл) по сравнению с 35,3 % пациентов, которые получали железа гидроксид сахарозный комплекс ( $p = 0,2254$ ).

Хроническая болезнь почек, не требующая проведения диализа

Исследование 1VIT04004 – открытое рандомизированное исследование с активным контролем по оценке безопасности и эффективности применения железа карбоксимальтозата ( $n = 147$ ) по сравнению с препаратом железа для приема внутрь ( $n = 103$ ). Пациенты в группе применения железа карбоксимальтозата получали 1000 мг железа на исходном уровне и 500 мг железа на 14-м и 28-м дне, если TSAT составлял  $< 30 \%$ , а уровень ферритина в сыворотке крови был  $< 500$  нг/мл на соответствующем визите. Пациенты в группе препарата железа для приема внутрь получали 65 мг железа 3 р/сут в виде сульфата железа, начиная с исходного уровня до 56-го дня. За пациентами проводили наблюдение до 56-го дня. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших повышения уровня Hb на  $\geq 1,0$  г/дл в любое время между исходным уровнем и окончанием исследования или во время вмешательства.

Этот результат был достигнут у 60,54 % пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, по сравнению с 34,7 % пациентов в группе, получавшей препарат железа для приема внутрь ( $p < 0,001$ ). Среднее изменение уровня Hb к 56-му дню в конце исследования составило 1,0 г/дл в группе применения железа карбоксимальтозата и 0,7 г/дл в группе препарата железа для приема внутрь ( $p = 0,034$ ; 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,0; 0,7).

Гастроэнтерология

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Исследование VIT-IV-CL-008 – рандомизированное открытое исследование, при проведении которого оценивали эффективность железа карбоксимальтозата по сравнению с приемом железа сульфата внутрь с целью снижения выраженности железодефицитной анемии у пациентов с ВЗК. Пациенты получали либо железа карбоксимальтозат ( $n = 111$ ) в виде однократных доз до 1000 мг железа один раз в неделю до достижения индивидуально рассчитанной дозы железа (по формуле Ганзони) (средняя кумулятивная доза железа – 1490 мг), либо 100 мг железа 2 р/сут в виде железа сульфата ( $n = 49$ ) в течение 12 недель. У пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, среднее повышение уровня Hb по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе составило 3,83 г/дл, что было сопоставимо с результатами применения железа сульфата в течение 12 недель (3,75 г/дл,  $p = 0,8016$ ).

Исследование FER-IBD-07-COR – рандомизированное открытое исследование, в котором сравнивали эффективность применения железа карбоксимальтозата и железа гидроксида сахарозного комплекса у пациентов с ремиттирующим ВЗК или ВЗК легкой степени.

Пациенты, получавшие железа карбоксимальтозат, получали дозу железа в соответствии с упрощенной схемой дозирования при использовании исходного уровня Hb и массы тела (см. раздел 4.2) в виде однократных доз до 1000 мг железа, в то время как пациенты, получавшие железа гидроксид сахарозный комплекс, получали дозу железа в соответствии с индивидуально рассчитанными дозами по формуле Ганзони в размере 200 мг железа до достижения кумулятивной дозы железа. За пациентами проводили наблюдение в течение 12 недель. У 65,8 % пациентов, получавших карбоксимальтозат железа ( $n = 240$ ; средняя кумулятивная доза железа – 1414 мг), по сравнению с 53,6 % пациентов, получавших железа гидроксид сахарозный комплекс ( $n = 235$ ; средняя кумулятивная доза железа – 1207 мг;  $p = 0,004$ ), наблюдался ответ на лечение на 12-й неделе (определяемый как повышение уровня Hb на  $\geq 2$  г/дл). У 83,8 % пациентов, получавших железа карбоксимальтозат, по сравнению с 75,9 % пациентов, получавших железа гидроксид сахарозный комплекс, наблюдалось повышение уровня Hb на  $\geq 2$  г/дл, либо уровень Hb был в пределах нормы на 12-й неделе терапии ( $p = 0,019$ ).

## Женское здоровье

### Послеродовой период

Исследование VIT-IV-CL-009 – рандомизированное открытое исследование не меньшей эффективности, в котором сравнивали эффективность применения железа карбоксимальтозата ( $n = 227$ ) и железа сульфата ( $n = 117$ ) у женщин с послеродовой анемией. Пациентки получали либо железа карбоксимальтозат в виде однократных доз до 1000 мг железа до достижения индивидуально рассчитанной кумулятивной дозы железа (по формуле Ганзони), либо 100 мг железа в виде железа сульфата для приема внутрь 2 р/сут в течение 12 недель. За участницами наблюдали в течение 12 недель. В группе, получавшей железа карбоксимальтозат, среднее изменение уровня Hb относительно исходного уровня до 12-й недели составило 3,37 г/сут ( $n = 179$ , средняя кумулятивная доза железа: 1,347 мг). В группе, получавшей железа сульфат, данный показатель составил 3,29 г/дл ( $n = 89$ ), что свидетельствует о не меньшей эффективности терапии.

### Беременность

Препараты железа для внутривенного применения не следует использовать во время беременности, за исключением случаев явной необходимости. Лечение железа карбоксимальтозатом следует проводить только во втором и третьем триместрах беременности, если в результате оценки был сделан вывод, что польза превышает потенциальный риск как для матери, так и для плода (см. раздел 4.6). Ограниченные данные по безопасности у беременных женщин доступны на основе результатов рандомизированного открытого исследования FER-ASAP-2009-01, в котором сравнивали влияние железа карбоксимальтозата ( $n = 121$ ) и железа сульфата для приема внутрь ( $n = 115$ ) у беременных женщин с железодефицитной анемией во втором и третьем триместре при продолжительности лечения 12 недель. Пациентки получали железа карбоксимальтозат в кумулятивных дозах 1000 или 1500 мг железа (средняя кумулятивная доза 1029 мг железа) в зависимости от уровня Hb и массы тела при скрининге или 100 мг железа внутрь два раза в сутки в течение 12 недель.

Частота развития нежелательных реакций, связанных с лечением, была сопоставимой у женщин, получавших железа карбоксимальтозат, и у женщин, принимавших железо внутрь (11,4 % в группе применения железа карбоксимальтозата; 15,3 % в группе приема железа внутрь). Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением, были тошнота, боль в верхней части живота и головная боль. Оценки новорожденных по шкале Апгар, а также параметры содержания железа у новорожденных были одинаковыми при сравнении групп лечения.

### Дети

Дети в возрасте от 14 лет и старше были включены в 4 исследования, проведенные у взрослых.

Кроме того, были проведены педиатрические исследования у детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет с железодефицитной анемией. Наиболее распространенными причинами железодефицитной анемии были желудочно-кишечные заболевания (например, ВЗК, гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, целиакия) и обильные маточные кровотечения.

Во 2-й фазе проспективного исследования фармакокинетики/фармакодинамики (1VIT13036) 35 детей в среднем возрасте 9,8 лет (диапазон: от 1,5 до 17,5 лет) получали лечение в 2-х последовательных группах однократными дозами железа карбоксимальтозата в дозе 7,5 мг железа/кг массы тела ( $n = 16$ ) или 15 мг железа/кг массы тела ( $n = 19$ ) при максимальной дозе 750 мг железа. Уровни Hb, ферритина и TSAT повышались в зависимости от дозы. На 35-й день после инъекции среднее повышение уровня Hb составило 1,9 (1,38) г/дл после введения железа карбоксимальтозата в дозе 7,5 мг железа/кг и 2,8 (1,15) г/дл после введения железа карбоксимальтозата в дозе 15 мг железа/кг (см. раздел 4.8).

В 3-й фазе проспективного открытого исследования в параллельных группах (VIT17044) эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата сравнивались с пероральной терапией железом. 40 детей в среднем возрасте 14,5 лет (диапазон: от 1 до 17 лет) двукратно получали железа карбоксимальтозат в дозе 15 мг железа/кг массы тела с интервалом в 7 дней (максимальная однократная доза – 750 мг), а 39 детей в среднем возрасте 14,0 лет (диапазон: от 1 до 17 лет) перорально принимали железа сульфат в течение 28 дней. Наблюдалось схожее повышение уровня Hb как после лечения железа карбоксимальтозатом, так и после лечения пероральным железом сульфатом. Повышение уровня Hb с исходного уровня к 35-му дню (LS Mean [95 % ДИ]) составило 2,22 [1,69, 2,75] г/дл после применения железа карбоксимальтозата и 1,92 [1,43, 2,41] г/дл после перорального приема железа сульфата. В общей сложности у 87,5 % пациентов в группе, получавшей железо внутривенно, уровень Hb повысился более чем на 1 г/дл к концу исследования. Повышение уровня ферритина и TSAT, используемых в качестве показателей восполнения запасов железа, было выше после терапии железа карбоксимальтозатом по сравнению с пероральной терапией железом сульфатом, при этом к 35-му дню уровень ферритина увеличился с исходного (LS mean [95 % ДИ]) на 132,1 [105,44, 158,76] нг/мл после применения железа карбоксимальтозата и на 11,0 [-15,62, 37,65] нг/мл после перорального приема железа сульфата. Соответствующее увеличение TSAT составило 24,3 [19,19; 29,41] % и 8,7 [3,70; 13,63] % соответственно (см. раздел 4.8).

#### Мониторинг уровня ферритина после заместительной терапии железом

Имеются ограниченные данные исследования VIT-IV-CL-008, которые свидетельствуют о том, что уровни ферритина быстро снижаются через 2–4 недели после окончания заместительной терапии железом, а затем скорость снижения замедляется. В течение 12 недель последующего наблюдения средние уровни ферритина не снижались до уровней, при которых можно было бы рассмотреть возможность проведения повторного лечения. Таким образом, имеющиеся данные не позволяют определить оптимальное время для повторного определения уровня ферритина, хотя оценка уровня ферритина ранее, чем через 4 недели после окончания заместительной терапии железом, представляется преждевременной. В связи с этим дальнейшая повторная оценка уровня ферритина должна проводиться клиническим специалистом в зависимости от состояния конкретного пациента.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Распределение

Результаты позитронно-эмиссионной томографии свидетельствовали о том, что  $^{59}\text{Fe}$  и  $^{52}\text{Fe}$  из препарата железа карбоксимальтозата быстро выводились из крови и перемещались в костный мозг, а также депонировались в печени и селезенке.

После однократного введения препарата в дозе от 100 до 1000 мг железа у пациентов с дефицитом железа максимальная концентрация сывороточного железа от 37 мкг/мл до 333 мкг/мл достигалась спустя от 15 минут до 1,21 часа после инъекции, соответственно. Объем распределения центральной камеры соответствует объему плазмы крови (около 3 л).

### Элиминация

Железо после инъекции или инфузии быстро выводилось из плазмы крови, период полувыведения варьировал от 7 до 12 часов, среднее время удержания препарата составляло от 11 до 18 часов. Выведение железа почками незначительно.

### Дети

Фармакокинетические свойства препарата железа карбоксимальтозата в дозе 15 мг железа/кг были аналогичны таковым у взрослых пациентов с дефицитом железа. Уровень железа в сыворотке крови повышался пропорционально дозе после однократного введения в дозе 7,5 мг железа/кг или 15 мг железа/кг. После однократного введения препарата железа

карбоксимальтозата в дозе 15 мг железа/кг массы тела (максимум 750 мг) через 1,12 часа были измерены средние максимальные значения общего содержания железа в сыворотке крови, составляющие 310 мкг/мл. Конечный период полувыведения составил 9,8 часа, а объем распределения, оцененный по результатам популяционного фармакокинетического анализа, составил от 0,42 до 3,14 л. На основании имитационного моделирования у детей, как правило, системная экспозиция была ниже (более низкая AUC<sub>0-72ч</sub>) по сравнению со взрослыми (медиана по возрастной группе: 3340 мкг×ч/мл (от 1 до 2 лет), 4110 мкг×ч/мл (от 3 до 12 лет), 4740 мкг×ч/мл (от 13 до 17 лет), 8864 мкг×ч/мл (взрослые)).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Натрия гидроксид.

Хлористоводородная кислота.

Вода для инъекций.

Железа карбоксимальтозат поставляется как недекстрановый / не содержащий декстран препарат.

### **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6, поскольку существует потенциальный риск выпадения осадка и/или взаимодействия.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в оригинальной упаковке (ампула/флакон в пачке) для защиты от света при температуре не выше 25 °C. Не замораживать.

### **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 2 мл или 10 мл препарата во флаконы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные бромбутиловыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками, или колпачками алюминиевыми комбинированными, или комбинированными колпачками с пластиковыми дисками.

По 2 мл препарата в ампулы из прозрачного бесцветного стекла 1-го гидролитического класса с точкой излома и насечкой или цветным кольцом излома.

На каждый флакон или ампулу наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону по 2 мл или 10 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 2 флакона по 10 мл помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной пластиковой упаковке (поддону) с 2 флаконами по 10 мл вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 1 ампуле помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной пластиковой упаковке (поддону) с 1 ампулой вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов по 2 мл или 10 мл или по 5 ампул помещают в контурную пластиковую упаковку (поддон) из пленки поливинилхлоридной или из пленки полиэтилентерефталатной.

По 1 контурной пластиковой упаковке (поддону) с 5 флаконами по 2 мл или 10 мл или с 5 ампулами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

#### **6.6 Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

Железа карбоксимальтозат совместим только с 0,9 % раствором натрия хлорида.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Бинергия»

143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт./помещ. 1/41, офис 106А

Тел.: 8 (495) 580-55-02

Факс: 8 (495) 580-55-03

Электронная почта: info@binergia.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Бинергия»

143930, Московская область, г.о. Балашиха, г. Балашиха, мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69, эт./помещ. 1/41, офис 106А

Тел.: 8 (495) 580-55-02

Факс: 8 (495) 580-55-03

Электронная почта: safety@binergia.ru

### **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Железа карбоксимальтозат - Бинергия доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).