

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Феринжект, 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).

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 100 мг железа (в виде железа карбоксимальтозата).

Каждый флакон объемом 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 приведён 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 Феринжект показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 года для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Необходимо внимательно следить за появлением у пациентов симптомов и признаков реакций гиперчувствительности во время и после каждого введения препарата Феринжект.

Препарат Феринжект следует применять в отделениях, имеющих все необходимые средства для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций. Следует наблюдать за состоянием пациента для выявления развития признаков или симптомов реакций гиперчувствительности в течение как минимум 30 минут после каждого введения препарата (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Расчёт дозы препарата Феринжект осуществляется на основе следующего пошагового подхода:

1. Определение индивидуальной потребности в железе.
2. Расчёт и назначение дозы (доз) железа.
3. Оценка насыщенности организма пациента железом после введения.

Шаг 1. Определение индивидуальной потребности в железе

Индивидуальная потребность в железе для восполнения посредством препарата Феринжент определяется на основании массы тела и уровня гемоглобина пациента. Для определения общей потребности в железе следует использовать приведённую ниже таблицу (Таблица 1). Для восстановления общей потребности в железе могут потребоваться 2 дозы (см. «Шаг 2. Расчёт и назначение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа»). Дефицит железа должен быть подтверждён лабораторными анализами.

Таблица 1. Определение общей потребности в железе

Гемоглобин (Hb)		Пациенты с массой тела		
г/дл	ммоль/л	меньше 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 определённой общей потребности в железе, рассчитанной таким образом, как описано выше, необходимо ввести соответствующую дозу (дозы) препарата Феринжент с учётом приведённых ниже условий:

- При внутривенной струйной инъекции максимальная однократная доза препарата Феринжент составляет 15 мг железа/кг массы тела, но не более 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжент).
- При внутривенной инфузии максимальная однократная доза препарата Феринжент составляет 20 мг железа/кг массы тела, но не более 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжент).
- Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Феринжент составляет 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжент) 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 лечащий врач на основании индивидуального состояния пациента. Оценка уровня гемоглобина следует проводить не ранее чем через 4 недели после последнего применения препарата Феринжент, чтобы дать достаточное время для эритропоэза и усвоения железа. Если пациенту необходимо дальнейшее восполнение запасов железа в организме, то потребность в железе нужно рассчитать повторно (см. «Шаг 1. Определение индивидуальной потребности в железе»).

Особые группы пациентов

Пациенты с хронической болезнью почек, требующей проведения гемодиализа

Максимальная однократная суточная доза у пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе не должна превышать 200 мг железа.

Дети

Дети в возрасте до 1 года

Безопасность и эффективность препарата Феринжект у детей в возрасте до 1 года на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Дети в возрасте от 1 года до 13 лет

- Максимальная однократная доза препарата Феринжект составляет 15 мг железа/кг массы тела, но не должна превышать 750 мг железа (15 мл препарата Феринжект).
- Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Феринжект составляет 750 мг железа (15 мл препарата Феринжект) в неделю. Если общая потребность в железе выше, то введение дополнительной дозы следует проводить как минимум через 7 дней после введения первой дозы.

Препарат Феринжект противопоказан к применению у детей в возрасте от 1 до 13 лет с хронической болезнью почек, которым требуется проведение гемодиализа, в связи с тем, что безопасность и эффективность препарата Феринжект у данной группы пациентов не исследовались.

Дети в возрасте 14 лет и старше

Режим дозирования для детей в возрасте 14 лет и старше не отличается от режима дозирования для взрослых.

Способ применения

Внутривенно.

Препарат Феринжект необходимо применять только внутривенно одним из следующих способов:

- в виде внутривенной инъекции;
- в виде внутривенной инфузии;
- во время сеанса гемодиализа в неразведённом виде непосредственно в венозный участок диализной системы.

Препарат Феринжект нельзя применять подкожно или внутримышечно.

Внутривенная струйная инъекция

Препарат Феринжект может вводиться внутривенно в неразведённом виде (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Скорость введения внутривенной инъекции препарата Феринжект

Препарат Феринжект	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 Феринжект может вводиться внутривенно капельно (инфузионно). В этом случае препарат необходимо развести.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к железу карбоксимальтозату, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Известные серьёзные реакции гиперчувствительности на другие парентеральные препараты железа.
- Анемия, не связанная с дефицитом железа, например другая микроцитарная анемия.
- Признаки перегрузки железом или нарушения утилизации железа.
- I триместр беременности (см. раздел 4.6).
- Дети в возрасте от 1 года до 13 лет с хронической болезнью почек, требующей проведения гемодиализа.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат не должен применяться для внутримышечного или подкожного введения.

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

Железа карбоксимальтозат следует применять с осторожностью у пациентов с печёночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями.

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 все необходимые 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 железу карбоксимальтозат повышается у пациентов с аллергическими реакциями, включая аллергические реакции на лекарственные препараты, а также у пациентов с тяжёлой 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, с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом).

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности после предшествующих неосложнённых введений любых комплексов парентерального железа, в том числе железа карбоксимальтозата. За состоянием пациента следует наблюдать в течение как минимум 30 минут после каждого введения железа карбоксимальтозата, чтобы выявить признаки развития нежелательных реакций. При появлении признаков гиперчувствительности или симптомов непереносимости введение препарата необходимо немедленно прекратить. Должны быть доступны все необходимые средства для сердечно-лёгочной реанимации на случай острой анафилактической реакции, включая инъекционный раствор адреналина 1:1000. При необходимости следует дополнительно назначать 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 (см. раздел 4.8).

Гипофосфатемическая остеомалация

В пострегистрационных исследованиях сообщалось о случаях гипофосфатемии, приводящей к гипофосфатемической остеомалации и переломам, которые требовали клинического вмешательства, включая хирургическое (см. раздел 4.8).

Следует рекомендовать пациентам обращаться к врачу, если они испытывают артралгию или боли в костях. Пациенты, которые получают многократные введения в более высоких дозах или длительное лечение, и пациенты, 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 для выявления возникновения гипофосфатемической остеомалации. В случае стойкой гипофосфатемии лечение железа карбоксимальтозатом следует пересмотреть.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени парентеральные препараты железа следует применять только после тщательной оценки пользы/риска. Следует избегать применения парентеральных препаратов железа у пациентов с нарушением функции печени, связанным с перегрузкой железом, в частности, при поздней кожной порфирии (ПКП). Тщательный мониторинг статуса железа позволит избежать перегрузки железом.

Пациенты с почечной недостаточностью

Отсутствуют данные по безопасности применения железа карбоксимальтозата у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе и получающих однократные дозы более 200 мг железа.

Инфекции, воспалительные реакции и реакции гиперчувствительности

Препараты железа 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, принимая во внимание возможность угнетения эритропоэза (вследствие хронической инфекции).

Попадание препарата в околовенозное пространство

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

другие. 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 менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 мл неразведённого препарата, то есть, по сути, «не содержит натрия».

Флакон препарата Феринжент объёмом 2 мл содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть, по сути, «не содержит натрия».

Флакон препарата Феринжент объёмом 10 мл содержит до 55 мг натрия, что эквивалентно 2,8 % от рекомендуемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для взрослого человека максимального ежедневного поступления натрия, равного 2 г.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении железа карбоксимальтозата у беременных женщин ограничены. Лечение препаратом следует ограничить II и III триместрами 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. Железа карбоксимальтозат противопоказан в I триместре беременности (см. раздел 4.3).

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 у плода, которая является транзиторной и может возникать вследствие реакции гиперчувствительности у матери. Во время применения парентеральных препаратов железа у беременных женщин следует тщательно наблюдать за реакцией плода.

Лактация

Данные о применении железа карбоксимальтозата в период лактации ограничены. Клинические исследования показали, что поступление железа из железа карбоксимальтозата в грудное молоко незначительно (не более 1 %). На основании ограниченных данных, полученных при применении препарата у кормящих грудью женщин, можно считать маловероятным, 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

Данные о влиянии на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами отсутствуют. Однако некоторые нежелательные реакции (такие как головокружение, обморок, предобморочное состояние и другие (см. раздел 4.8)), могут оказать негативное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Пациентам, у которых отмечаются данные нежелательные реакции, рекомендовано воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до полного исчезновения данных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией является тошнота, встречающаяся у 3,2 % пациентов. Также часто встречаются 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, и в большинстве случаев показатели возвращались к исходным значениям через 12 недель после лечения железа карбоксимальтозатом. Наиболее серьезными нежелательными реакциями являются анафилактические реакции, частота встречаемости которых оценивается как редкая (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частоту нежелательных реакций классифицировали следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным).

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях, выявленных в ходе проведения клинических исследований, в рамках которых железа карбоксимальтозат получали свыше 9000 пациентов (включая более чем 100 детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет), а также в пострегистрационном периоде (Таблица 3).

Таблица 3. Табличное резюме нежелательных реакций.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
	Редко	Анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипофосфатемия
Психические нарушения	Редко	Тревога ¹
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, головокружение
	Нечасто	Искажение вкуса, парестезия
	Неизвестно	Потеря сознания ²
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия
	Неизвестно	Синдром Коуниса ²
Нарушения со стороны сосудов	Часто	«Приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия
	Нечасто	Артериальная гипотензия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Редко	Предобморочное состояние ¹ , обморок ¹ , флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Одышка
	Редко	Бронхоспазм ¹
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота
	Нечасто	Боль в животе, рвота, запор, диарея, диспепсия
	Редко	Вздутие живота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь ³ , кожный зуд, крапивница, эритема
	Редко	Ангioneвротический отёк ¹ , изменение цвета кожи на теле в месте, отличном от места введения препарата ¹ , бледность ¹
	Неизвестно	Отёк лица ²
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Нечасто	Боль в суставах, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, судороги мышц
	Неизвестно	Гипофосфатемическая остеомалация ²
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Реакции в области инъекции/инфузии ⁴
	Нечасто	Лихорадка, слабость, озноб, боль в груди, периферические отёки, недомогание
	Редко	Гриппоподобное состояние (может возникнуть через промежуток времени, варьирующий от нескольких часов до нескольких дней) ¹
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в крови

¹ Нежелательные реакции, которые отмечались как в пострегистрационном периоде, так и в клинических исследованиях.

² Нежелательные реакции, которые отмечались исключительно в пострегистрационном периоде: частота встречаемости оценивается как редкая.

³ 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).

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

Дети

Профиль безопасности у детей и подростков в возрасте от 1 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, артериальная гипертензия, зуд и жажда были отмечены только по одному разу.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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»:

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13 (БЦ «Нурсаулет»)

Телефон: +7 7172 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

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 приведет к гемосидерозу. Мониторинг таких показателей обмена железа, как сывороточный ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), 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, фармакодинамические эффекты

Препарат 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}Fe и ^{52}Fe из радиоактивно меченного 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 меченного железа от 91 % до 99 %, и у пациентов с анемией почечного генеза утилизация радиоактивно меченного 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 Hb и быстро пополняет истощённые 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 упрощённым 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, 24 и 36 неделе (поддерживающая фаза) участники получали железа карбоксимальтозат (500 мг железа) или плацебо, если уровень ферритина в сыворотке крови составлял <100 нг/мл или 100–300 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 недели (33 ± 11 м, $p = 0,002$). Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода исследования до 52 недели (36 ± 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 упрощённым планом дозирования при использовании исходного уровня Hb и массы тела при скрининге (см. раздел 4.2), либо стандартную терапию. На 12 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 VO_2 с поправкой на вес относительно исходного уровня до 24 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 пересчёте 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 начала исследования 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 приёма внутрь ($n = 103$). Пациенты в группе применения железа карбоксимальтозата получали 1000 мг железа на исходном уровне и 500 мг железа на 14 и 28 дне, если TSAT составлял < 30 %, а уровень ферритина в сыворотке крови был < 500 нг/мл на соответствующем визите. Пациенты в группе препарата железа для приёма внутрь получали 65 мг железа 3 раза в сутки 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 приёма внутрь ($p < 0,001$). Среднее изменение уровня Hb к 56 дню в конце исследования составило 1,0 г/дл в группе применения железа карбоксимальтозата и 0,7 г/дл в

группе препарата железа для приёма 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 приёмом 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 раза в сутки 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 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 упрощённой 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 неделе (определяемый как повышение уровня Hb на ≥ 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 ≥ 2 г/дл, либо уровень Hb был в пределах нормы на 12 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 приёма внутрь 2 раза в сутки 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 недели составило 3,37 г/сутки ($n = 179$, 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 приёма 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 приёма железа внутрь). Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с лечением, были тошнота, боль в верхней части живота и головная боль. Оценки новорождённых по шкале Апгар, а также параметры содержания железа у новорождённых были одинаковыми при сравнении групп лечения.

Дети

Дети в возрасте от 14 лет и старше были включены в 4 исследования, проведённые у взрослых. Кроме того, были проведены педиатрические исследования у детей и подростков в возрасте от 1 года до 17 лет с железодефицитной анемией. Наиболее распространёнными причинами железодефицитной анемии были желудочно-кишечные заболевания (например, ВЗК, гастрит, вызванный *Helicobacter pylori*, целиакия) и обильные маточные кровотечения.

В проспективном исследовании фармакокинетики/фармакодинамики фазы 2 (1VIT13036) 35 детей с медианой возраста 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 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 проспективном открытом исследовании фазы 3 в параллельных группах (1VIT17044) сравнивали эффективность и безопасность железа карбоксимальтозата и пероральной терапии препаратами железа. Сорок детей с медианой возраста 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 с медианой возраста 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 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 приёма 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 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 приёма 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 препаратами железа

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 препаратами железа, 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 препаратами железа, 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}Fe и ^{52}Fe из препарата железа карбоксимальтозата быстро выводились из крови и перемещались в костный мозг, а также депонировались в печени и селезёнке. 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 промежуток времени от 15 минут до 1,21 часа после инъекции соответственно. Объём распределения центральной камеры соответствует объёму 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 объём распределения, оценённый 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 $\text{AUC}_{0-72\text{ч}}$) 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)).

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Канцерогенность

Долгосрочные исследования на животных для оценки канцерогенного потенциала железа карбоксимальтозата не проводились.

Репродуктивная токсичность

Доклинические исследования показывают, что железо, высвобождаемое из железа карбоксимальтозата, проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком в ограниченных контролируемых количествах. В исследованиях репродуктивной токсичности на кроликах без дефицита железа применение железа карбоксимальтозата в дозах, токсичных для матери, было связано с незначительными аномалиями скелета плода. Эти эффекты считаются временными, поскольку не было зарегистрировано никаких изменений в пренатальном/постнатальном развитии. В исследовании фертильности у крыс не было обнаружено влияния на фертильность самцов и самок.

Другие данные

Данные об аллергенном или иммуотоксическом потенциале отсутствуют. Контролируемый тест *in vivo* не показал перекрёстной реактивности железа карбоксимальтозата с антителами к декстрану. После внутривенного введения местного раздражения или непереносимости не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6. Никакие другие внутривенные растворы и лекарственные вещества не следует вводить одновременно с железа карбоксимальтозатом, поскольку существует потенциальный риск выпадения осадка и/или взаимодействия.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл или 10 мл препарата во флаконы из прозрачного бесцветного стекла типа I (Ph. Eur.), герметично закупоренные бромбутиловыми резиновыми пробками и обжатыми алюминиевыми колпачками с пластиковыми вставками типа «Flip off».

1 флакон по 2 мл в поддоне-держателе с листком-вкладышем в картонной пачке с возможным наличием контроля первого вскрытия (перфорацией).

1 флакон по 10 мл с листком-вкладышем в картонной пачке с возможным наличием контроля первого вскрытия (перфорацией).

5 флаконов по 2 мл в поддоне-держателе вместе с листком-вкладышем в картонной пачке с возможным наличием контроля первого вскрытия (перфорацией).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением

Непосредственно перед инфузионным введением препарат Феринжект необходимо развести стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций в соотношениях, указанных в таблице 4.

Таблица 4. Руководство по разведению препарата Феринжект для инфузии

Препарат Феринжект	Железо	Количество стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций ¹	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

¹ Для сохранения стабильности препарата не разрешается разведение до концентраций менее 2 мг железа/мл (объем раствора препарата Феринжект не учитывается).

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

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

Каждый флакон предназначен только для однократного применения.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Вифор (Интернэшнл) Инк.

Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен /

Switzerland

Vifor (International) Inc.

Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen

Телефон: +41 58 851-84-84

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Филиал Общества с ограниченной ответственностью «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»

115054, г. Москва, Космодамианская набережная, д. 52, стр. 5

Телефон: +7 495 788-52-89

Адрес электронной почты: inforussia@cslbehring.com

Республика Казахстан

Представительство Акционерного общества «Дельта Медикел Промоушнз АГ» (Швейцария)

050010, г. Алматы, Медеуский район, Казыбек Би 20А, офис 308

Телефон: +7 771 504-54-13

Адрес электронной почты: quality@deltaswiss.eu

Республика Беларусь

ООО «ВитВар»

210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 26, корп. 3

Телефон: +375 29 158-98-00

Адрес электронной почты: pv@vitvar.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Феринжент доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/>.