

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АНЕМИФЕР, 50 мг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: железа карбоксимальтозат.

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

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 100 мг железа (в виде железа карбоксимальтозата).

Каждая ампула 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 приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Раствор темно-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат АНЕМИФЕР 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 подтвержден лабораторными исследованиями;
- лечения дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Препарат АНЕМИФЕР 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).

Режим дозирования

Расчет дозы препарата АНЕМИФЕР осуществляется на основе следующего пошагового подхода: определение индивидуальной потребности в железе, расчет 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 АНЕМИФЕР определяется на основании массы тела и уровня гемоглобина (Hb) пациента. Для определения потребности в железе следует использовать приведенную ниже таблицу. Для восстановления общей потребности в железе может потребоваться 2 дозы (см. Шаг 2 по расчету и назначению максимальной индивидуальной дозы (доз) железа).

Определение потребности в железе

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

Дефицит железа должен быть подтвержден лабораторными анализами (см. раздел 4.1).

Шаг 2: Расчет и назначение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа

На основании определенной общей потребности в железе необходимо ввести соответствующую дозу (дозы) препарата АНЕМИФЕР с учетом следующих условий:

При разовом введении препарата АНЕМИФЕР не должны превышаться 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 АНЕМИФЕР).

Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата АНЕМИФЕР составляет 1000 мг железа (20 мл препарата АНЕМИФЕР) 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 Hb необходимо проводить не ранее, чем через 4 недели после последнего применения препарата АНЕМИФЕР, чтобы дать достаточное время для эритропоэза и усвоения железа. Если пациенту необходимо дальнейшее восполнение запаса железа в организме, то потребность в железе необходимо рассчитать повторно (см. Шаг 1).

Особые группы пациентов

Пациенты с хронической болезнью почек, требующей проведения гемодиализа

Взрослые и дети в возрасте 14 лет и старше

Однократная максимальная суточная доза у пациентов на гемодиализе с хронической болезнью почек не должна превышать 200 мг железа (см. раздел 4.4).

Дети в возрасте от 1 года до 13 лет

У пациентов с хронической болезнью почек, требующей проведения гемодиализа, эффективность и безопасность препарата АНЕМИФЕР не изучались. В связи с этим препарат АНЕМИФЕР противопоказан у детей в возрасте от 1 года до 13 лет с хронической болезнью почек, требующей проведения гемодиализа (см. раздел 4.3).

Дети

Дети в возрасте 14 лет и старше

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

Дети в возрасте от 1 года до 13 лет

При разовом введении препарата АНЕМИФЕР не должны превышать следующие уровни:

- 15 мг железа/кг массы тела;
- 750 мг железа (15 мл препарата АНЕМИФЕР).

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

Дети до 1 года

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

Способ применения

Препарат АНЕМИФЕР вводится 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 АНЕМИФЕР нельзя применять подкожно или внутримышечно.

Внутривенная струйная инъекция

Препарат АНЕМИФЕР может вводиться внутривенно в неразведенном виде.

Взрослые и дети 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 АНЕМИФЕР определяют по таблице ниже.

Скорость введения внутривенной инъекции препарата АНЕМИФЕР

Объем препарата АНЕМИФЕР	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 АНЕМИФЕР может вводиться внутривенно капельно (инфузионно). В этом случае перед введением препарат необходимо развести.

Взрослые и дети 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.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к железу карбоксимальтозату 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) (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.

Каждая ампула препарата предназначена только для однократного применения.

Препарат должен назначаться только тем пациентам, у которых диагноз анемии подтвержден 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-легочной реанимации. Если во время введения препарата возникают реакции гиперчувствительности, необходимо немедленно прекратить лечение препаратом.

Риск возникновения реакций гиперчувствительности на железо 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 возникновения 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 неосложненных введений любых комплексов 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 железа карбоксимальтозата введение препарата необходимо немедленно прекратить. Должны быть доступны оборудование и средства для сердечно-легочной реанимации на случай острой анафилактической реакции, включая инъекционный раствор адреналина 1:1000. При необходимости следует дополнительно назначить антигистаминные препараты и/или

глюкокортикостероиды.

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.

Печеночная и почечная недостаточность

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. Тщательный мониторинг статуса железа позволит избежать перегрузки железом.

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

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 учетом возможности угнетения эритропоэза (вследствие хронической инфекции).

Околососудистое проникновение препарата в прилегающие ткани

Необходимо соблюдать осторожность при внутривенном введении железа карбоксимальтозата, чтобы не допустить проникновения препарата в околососудистое пространство, так как это может вызвать раздражение кожи и возможное длительное окрашивание тканей в месте введения в коричневый цвет. При проникновении препарата в околососудистое пространство введение препарата 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 менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу, то есть, по сути, «не содержит 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. Поэтому, 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

Имеются ограниченные данные по применению железа карбоксимальтозата у беременных женщин. Перед применением препарата во время беременности необходимо провести тщательную оценку соотношения пользы и риска. Железа карбоксимальтозат не следует применять во время беременности, за исключением случаев явной необходимости.

Данные, полученные при проведении исследований на животных, свидетельствуют о том, что железо, высвобождаемое из железа карбоксимальтозата, может проникать через плацентарный барьер и что применение препарата во время беременности может влиять на развитие скелета у плода.

Дефицит железа, возникающий в I триместре беременности, во многих случаях можно лечить препаратами железа для приема внутрь. Лечение железа карбоксимальтозатом следует проводить только во II и III триместрах беременности, если в результате оценки был сделан вывод, что польза превышает потенциальный риск как для матери, так и для плода. Железа карбоксимальтозат противопоказан для применения в I триместре беременности (см. раздел 4.3).

После парентерального введения препаратов железа может развиваться брадикардия у плода. Обычно это временное явление, которое развивается вследствие реакции гиперчувствительности у матери. Во время внутривенного введения препаратов железа беременным женщинам следует тщательно наблюдать за реакцией плода.

Лактация

Результаты клинических исследований свидетельствовали о том, что поступление железа из железа карбоксимальтозата в грудное молоко незначительно ($\leq 1\%$).

Основываясь на ограниченных данных о кормящих грудью женщинах, маловероятно, что железа карбоксимальтозат представляет риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Фертильность

Данные о влиянии железа карбоксимальтозата на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных не выявили влияния железа карбоксимальтозата на фертильность.

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

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами маловероятно. Однако некоторые нежелательные реакции (такие как головокружение, обморок, предобморочное состояние и другие (см. раздел 4.8) могут влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациентам, отмечающим у себя данные нежелательные реакции, следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и механизмами до полного исчезновения указанных симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частой нежелательной реакцией (НР) 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 НР, которые по отдельности являются нечастыми или редкими.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже НР классифицируются в соответствии с частотой проявления и системно-органной классификацией. Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации:

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).

В таблице представлены НР, зарегистрированные при проведении клинических исследований, в которых более 9000 пациентов получали железа карбоксимальтозат (включая более чем 100 детей в возрасте от 1 года до 17 лет), а также данные о НР, сообщения о которых были получены в постмаркетинговый период (см. подробные сведения в сносках к таблице).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ¹
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность	Анафилактические реакции	
Нарушения метаболизма и питания	Гипофосфатемия			
Психические нарушения			Тревога ²	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	Парестезия, искажение вкуса		Потеря сознания ¹

Нарушения со стороны сердца		Тахикардия		Синдром Коуниса ¹
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия	Артериальная гипотензия	Флебит, обморок ² , предобморочное состояние ²	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка	Бронхоспазм ²	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота, диспепсия, боль в животе, запор, диарея	Вздутие живота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожный зуд, крапивница, эритема, кожная сыпь ³	Ангioneвротический отек ² , бледность ² , отсроченное изменение цвета кожи ²	Отек лица ¹
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани		Миалгия, боль в спине, боль в суставах, боль в конечностях, судороги мышц		Гипофосфатемическая остеомалация ¹
Общие нарушения и реакции в месте введения	Реакции в области инъекции/инфузии ⁴	Лихорадка, слабость, недомогание, боль в груди, периферические отеки, озноб	Гриппоподобное состояние (может возникнуть через промежуток времени, варьирующий от нескольких часов до нескольких дней) ²	
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы в крови		

¹ – НР, которые отмечались исключительно в постмаркетинговый период: частота встречаемости оценивается

как редкая.

² – НР, которые отмечались как в постмаркетинговый период, так и в клинических исследованиях.

³ – Включая НР, обозначаемые следующими предпочтительными терминами: кожная сыпь (индивидуальная частота этой НР оценивается как нечастая) и эритематозная сыпь, генерализованная, макулезная, макулопапулезная, зудящая (индивидуальная частота всех НР оценивается как редкая).

⁴ – Включая, но не ограничиваясь НР, обозначаемыми следующими предпочтительными терминами: боль в месте введения, гематома, изменение цвета кожи, экстравазация, раздражение, реакция в месте введения (индивидуальная частота всех НР определяется как нечастая) и парестезия (индивидуальная частота НР оценивается как редкая).

Дети

Профиль безопасности у детей 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 серьезных НР не сообщалось. Сообщалось о таких несерьезных НР, 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 печеночных 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»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Железа карбоксимальтозат обладает низкой токсичностью.

Препарат хорошо переносится; риск случайной передозировки минимален.

Симптомы

Введение препарата в количестве, превышающем потребности организма, может привести к накоплению железа в местах его хранения (депо), что, в итоге, приводит к гемосидерозу. Мониторинг таких показателей обмена железа, как сывороточный ферритин и коэффициент насыщения трансферрина железом, 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.

Железа карбоксимальтозат, раствор для внутривенного введения, содержит трехвалентное 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 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 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 100–300 нг/мл при насыщении 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 ± 11 м, $p = 0,002$). Этот эффект сохранялся на протяжении всего периода исследования до 52-й 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 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 потребления кислорода (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 ≥ 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-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 FERASAP-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 (1VIT17044) 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}Fe и ^{52}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 площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до 72 часов ($\text{AUC}_{0-72\text{ч}}$) 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)).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид 1 М раствор или хлористоводородная кислота 1 М (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, 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 при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке) для защиты от света. Не замораживать.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл, 10 мл препарата в ампулы нейтрального бесцветного стекла I гидролитического класса с кольцом излома или с надрезом и точкой.

1, 5 ампул (по 2 мл препарата в ампулы) или 1, 2, 5 ампул (по 10 мл препарата в ампулы) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки полимерной.

1 контурную ячейковую упаковку по 1, 2 ампулы или 1, 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 5 ампул помещают в пачку из картона.

В каждую пачку вкладывают листок-вкладыш.

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

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

Железа карбоксимальтозат следует смешивать только со стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Смешивание с другими внутривенными растворами для разведения или с другими лекарственными средствами не допускается из-за опасности выпадения осадка и/или фармакологического взаимодействия.

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением

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

Руководство по разведению и скорости введения препарата АНЕМИФЕР для инфузии

Объем препарата АНЕМИФЕР	Эквивалентная доза железа	Количество стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций ¹	Скорость введения/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:

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Телефон: +7 495 925-88-11

Электронная почта: safety@velpharm-m.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата АНЕМИФЕР 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).