Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru

2648573

20.11.2026 № 04и-1353/26

На № _____ от _____

Специалистам системы
здравоохранения

Об образовательных материалах
по безопасному применению
лекарственного препарата
Железа карбоксимальтозат-Бинергия
(железа карбоксимальтозат)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения образовательные материалы, разработанные АО «Бинергия» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Железа карбоксимальтозат-Бинергия (железа карбоксимальтозат), раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл.

Приложения: 1. Информационное письмо для специалистов системы здравоохранения на 3 л. в 1 экз.
2. Приложение к письму для специалистов здравоохранения на 12 л. в 1 экз.

Врио руководителя Д.Ю. Павлюков

Акционерное общество
«БИНЕРГИЯ»
143930, Московская обл.,
г.о. Балашиха, г. Балашиха,
мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69,
эт./помещ. 1/41, офис 106А
Тел.: +7 (495) 775-41-43
www.binergia.ru

Исх. № 410/10-2026 от г.

Специалистам системы здравоохранения

О дополнительных мерах по обеспечению безопасности при применении лекарственного препарата ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ-БИНЕРГИЯ с целью минимизации рисков развития гипофосфатемии и гипофосфатемической остеомаляции.

Уважаемые медицинские работники!

Фармацевтическая компания АО «БИНЕРГИЯ», Россия, держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ-БИНЕРГИЯ, выражает вам свое почтение и информирует о дополнительных мерах по обеспечению безопасности при применению лекарственных препаратов с МНН железа карбоксиматозата с целью минимизации рисков развития гипофосфатемии и гипофосфатемической остеомаляции.

Краткий обзор проблемы безопасности

Применение лекарственных препаратов с МНН железа карбоксиматозата ассоциировано с риском развития гипофосфатемии, которая при существующих клинических практиках, вероятно, является недооцененным, серьезным и недостаточно контролируемым состоянием. Тяжелая гипофосфатемия может приводить к остеомаляции и переломам костей. Зарегистрированы случаи развития гипофосфатемической остеомаляции после терапии всего 1–2 дозами препаратов парентерального железа даже у пациентов без исходных факторов риска.

Для минимизации данных рисков рекомендуются дополнительные меры по обеспечению безопасности пациентов при лечении препаратами с МНН железа карбоксиматозата.

Ключевые рекомендации для специалистов здравоохранения

1. <u>До начала терапии:</u>

- **Информировать** пациентов о риске развития гипофосфатемии при применении парентеральных (внутривенных) препаратов железа.
- **Провести стратификацию рисков**, включив в группу высокого риска развития и прогрессирования гипофосфатемии пациентов с исходными нарушениями кальций-фосфорного обмена, а также с иными предрасполагающими факторами. Подробный перечень факторов риска представлен в Приложении.
- **Всем пациентам выполнить лабораторный анализ** крови на неорганический фосфор. В случае выявления исходной гипофосфатемии провести коррекцию нарушений кальций-фосфорного обмена: компенсировать гипофосфатемию, а также триггерные патологические состояния, такие как скрытый или явный дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и гипокальциемия. Своевременное устранение этих нарушений, возможно, минимизирует риск развития тяжелой, клинически манифестной гипофосфатемии, а также гипофосфатемической остеомаляции, связанной с введением железа карбоксимальтозата.

Рекомендация по предварительному лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена для профилактики гипофосфатемии, связанной с применением железа карбоксимальтозата,

является теоретическим предположением. На сегодняшний день клинические данные, подтверждающие эту концепцию, отсутствуют.

Повторный контроль уровня фосфатов в крови показан:

- Пациентам из **группы высокого риска** перед каждым повторным курсом терапии парентеральным препаратом железа.
- При необходимости проведения повторного курса терапии в период **3 месяца и менее** после предыдущего парентерального введения железа – перед запланированным повторным курсом выполнить лабораторный анализ крови на неорганический фосфор.
- При появлении **клинической симптоматики**, потенциально связанной с гипофосфатемией (нарастающая необъяснимая мышечная слабость, боли в костях и мышцах, выраженная утомляемость и др.).

Минимальные показатели фосфата в сыворотке крови, по данным литературы, наблюдаются через 1-2 недели после парентерального введения железа с последующим восстановлением к 8-12-й неделе (по данным ОХЛП – к 12-й неделе, однако, у ряда пациентов продолжительность гипофосфатемии может составлять от 80 до 180 дней и более и/или уровень фосфатов может падать до критических значений.

В случае выявления гипофосфатемии перед повторным курсом провести коррекцию нарушений кальций-фосфорного обмена: алгоритм коррекции аналогичен алгоритму до начала терапии (коррекция гипофосфатемии, дефицита витамина D, гиперпаратиреоза, гипокальциемии). Предполагается, это может минимизировать риск развития тяжелой, клинически манифестной гипофосфатемии, а также гипофосфатемической остеомаляции после повторного курса лечения.

Повторный курс терапии лекарственным препаратом с МНН ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ рекомендуется проводить в случае отсутствия гипофосфатемии по данным лабораторного исследования.

Дополнительная информация

В настоящее время международным медицинским сообществом, регуляторными органами стран ЕС, США и Российской Федерации проводится непрерывный анализ опыта лечения железодефицитных анемий парентеральными препаратами железа. Просим вас организовать процесс лечения дефицита железа у взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 года лекарственным препаратом ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ-БИНЕРГИЯ для минимизации рисков развития гипофосфатемии и гипофосфатемической остеомаляции в соответствии с мерами, представленными в настоящем документе.

Представленные в настоящем письме меры разработаны в качестве оперативных дополнительных мер минимизации рисков по запросу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) (Уведомление Росздравнадзора «О лекарственных препаратах с МНН железа карбоксимальтозат», получено АО БИНЕРГИЯ 05.10.2026). До момента официального внесения изменений в Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и Листок-вкладыш (ЛВ), специалистам здравоохранения следует руководствоваться мерами безопасности, изложенными в настоящем приложении.

Призыв к сообщению о нежелательных реакциях. Просим вас информировать о каждом случае развития нежелательных реакций, в том числе о развитии гипофосфатемии и её

осложнений (остеомаляции, переломов костей), а также об отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта.

Контакты уполномоченного органа (Росздравнадзор):

- **Адрес:** 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
- **Телефон:** +7 (800) 550-99-03
- **E-mail:** pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru
- **Официальный сайт:** roszdravnadzor.gov.ru (раздел АИС «Фармаконадзор»)

Контакты отдела фармаконадзора АО «БИНЕРГИЯ»:

- **Телефон:** +7 (985) 221-43-88 (мобильный телефон линии безопасности)
- **E-mail:** safety@binergia.ru

С уважением,
Уполномоченное лицо по фармаконадзору АО «БИНЕРГИЯ», к.м.н.
Улыбышева М.А.

Акционерное общество
«БИНЕРГИЯ»
143930, Московская обл.,
г.о. Балашиха, г. Балашиха,
мкр. Салтыковка, ш. Разинское, д. 69,
эт./помещ. 1/41, офис 106А
Тел.: +7 (495) 775-41-43
www.binergia.ru

ПРИЛОЖЕНИЕ К ПИСЬМУ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В рамках реализации дополнительных мер минимизации рисков лекарственных препаратов с
МНН: ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ

АО «БИНЕРГИЯ», Россия
Целевая аудитория: Терапевты, гематологи, акушеры-гинекологи, нефрологи, хирурги, травматологи-ортопеды, педиатры.
Дата: октябрь 2026 г

Уважаемые медицинские работники,

В настоящем документе фармацевтическая компания АО «БИНЕРГИЯ», держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ-БИНЕРГИЯ, Россия, выражает почтение и информирует о дополнительных мерах по обеспечению безопасности при применении лекарственного препарата с целью минимизации рисков развития гипофосфатемии и гипофосфатемической остеомаляции.

Краткий обзор

Применение лекарственных препаратов с МНН железа карбоксимальтозат ассоциировано с риском развития гипофосфатемии, которая, при существующих практиках применения, вероятно, является недооцененным серьезным и недостаточно контролируемым состоянием. Тяжелая и/или длительно сохраняющаяся гипофосфатемия может приводить к остеомаляции и переломам костей; согласно информации FDA и EMA, зарегистрированы случаи развития гипофосфатемической остеомаляции после терапии всего 1-2 дозами препаратов парентерального железа даже у пациентов без известных факторов риска развития гипофосфатемии [40, 41] .

Для минимизации риска развития гипофосфатемии и гипофосфатемической остеомаляции всем пациентам перед введением лекарственного препарата следует провести лабораторный анализ крови на неорганический фосфор. В случае выявления гипофосфатемии провести коррекцию фосфатов до начала терапии парентеральным препаратом железа. Лекарственный препарат с МНН железа карбоксимальтозат назначать только при нормальном уровне неорганического фосфора сыворотки крови.

Обновленная рекомендация по применению лекарственного препарата с МНН ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ.

<u>До начала терапии</u>:

[redacted]

- **Информировать** пациентов о риске развития гипофосфатемии при применении парентеральных (внутривенных) препаратов железа.
- **Провести стратификацию рисков**, включив в группу высокого риска развития и прогрессирования гипофосфатемии пациентов с исходными нарушениями кальций-фосфорного обмена, а также с иными предрасполагающими факторами. Подробный перечень факторов риска представлен в разделе 1.3 настоящего Приложения.
- **Всем пациентам выполнить лабораторный анализ** крови на неорганический фосфор [1, 3, 42]. В случае выявления исходной гипофосфатемии провести коррекцию нарушений кальций-фосфорного обмена: компенсировать гипофосфатемию, а также триггерные патологические состояния, такие как скрытый или явный дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и гипокальциемия. Своевременное устранение этих нарушений, возможно, минимизирует риск развития тяжелой, клинически манифестной гипофосфатемии, а также гипофосфатемической остеомаляции, связанной с введением железа карбоксимальтозата.

Рекомендация по предварительному лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена для профилактики гипофосфатемии, связанной с применением железа карбоксимальтозата, является теоретическим предположением. На сегодняшний день клинические данные, подтверждающие эту концепцию, отсутствуют.

Повторный контроль уровня фосфатов в крови показан:

- Пациентам из **группы высокого риска** перед каждым повторным курсом терапии парентеральным препаратом железа.
- При необходимости проведения повторного курса терапии в период **3 месяца и менее** после предыдущего парентерального введения железа – перед запланированным повторным курсом выполнить лабораторный анализ крови на неорганический фосфор.
- При появлении **клинической симптоматики**, потенциально связанной с гипофосфатемией (нарастающая необъяснимая мышечная слабость, боли в костях и мышцах, выраженная утомляемость и др.).

Минимальные показатели фосфата в сыворотке крови, по данным литературы, наблюдаются через 1-2 недели после парентерального введения железа с последующим восстановлением к 8-12-й неделе (по данным ОХЛП – к 12-й неделе) [1, 19, 35], однако, у ряда пациентов продолжительность гипофосфатемии может составлять от 80 до 180 дней и более и/или уровень фосфатов может падать до критических значений [22].

В случае выявления гипофосфатемии перед повторным курсом провести коррекцию нарушений кальций-фосфорного обмена: алгоритм коррекции аналогичен алгоритму до начала терапии (коррекция гипофосфатемии, дефицита витамина D, гиперпаратиреоза, гипокальциемии). Предполагается, это может минимизировать риск развития тяжелой, клинически манифестной гипофосфатемии, а также гипофосфатемической остеомаляции после повторного курса лечения.

Повторный курс терапии лекарственным препаратом с МНН ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ рекомендуется проводить в случае отсутствия гипофосфатемии по данным лабораторного исследования.

Лечение гипофосфатемии назначается по показаниям. Легкая бессимптомная транзиторная гипофосфатемия обычно требует лишь наблюдения, рекомендуется употребление продуктов, богатых фосфором. При клинических проявлениях и/или выраженной гипофосфатемии лечение

назначается по локальным протоколам. При умеренной гипофосфатемии рассмотреть назначение пероральных препаратов фосфора, а при тяжелом течении и/или нарушении всасывания — внутривенное введение фосфатов [1, 22, 28]. Следует также проводить коррекцию таких триггерных патологических состояний, как скрытый или явный дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и гипокальциемия.

При тяжёлой симптоматической или стойкой гипофосфатемии следует рассматривать вопрос об отказе от применения лекарственного препарата с МНН: ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ и назначении альтернативной терапии лекарственными препаратами с меньшим риском развития гипофосфатемии.

Описание проблемы по безопасности и новые данные.

Описание проблемы и новые регуляторные данные.

ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ-БИНЕРГИЯ, рецептурный парентеральный препарат железа, предназначен для лечения дефицита железа у взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 года, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы, или при необходимости быстрого восполнения уровня железа.

Применение лекарственных препаратов с МНН железа карбоксимальтозата ассоциировано с риском развития гипофосфатемии, который, согласно данным литературы и информации регуляторных органов (Российской Федерации, стран ЕС, США), вероятно, является недооцененным серьезным и недостаточно контролируемым в рутинной практике состоянием.

Важное обновление международного опыта.

В сентябре 2026 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) утвердило внесение изменения в инструкцию по применению оригинального инъекционного препарата железа карбоксимальтозата (Инжектафер). В одобренное обновление включено **предупреждение в чёрной рамке (Boxed Warning)** - наиболее строгая мера оповещения о рисках по безопасности. Предупреждение касается риска развития тяжелой симптоматической гипофосфатемии и ее долгосрочных осложнений – остеомаляции и ассоциированных с ней переломов костей.

На фоне данных изменений регуляторными органами Российской Федерации, стран ЕС и США, а также международным медицинским сообществом инициирована масштабная оценка эффективности текущих мер минимизации риска гипофосфатемии при применении железа карбоксимальтозата и других парентеральных препаратов железа.

Эпидемиология и патогенез.

- **Определение.** Гипофосфатемия — состояние, характеризующееся снижением концентрации неорганического фосфата в сыворотке крови ниже нормативных (референсных) значений.
- **Эпидемиология.** Гипофосфатемия является частым побочным эффектом применения железа карбоксимальтозата и развивается до 73,7-75% и даже 92.1% [43]. В соответствии с официальной инструкцией по применению, частота развития классифицируется как «часто» (встречается в диапазоне от ≥1/100 до <1/10 пациентов). Истинная частота развития гипофосфатемической остеомаляции на данный момент ввиду отсутствия долгосрочных данных неизвестна.

- **Механизм развития.** Внутривенное введение железа карбоксимальтозата вызывает транзиторное повышение уровня гормона FGF23 (фактор роста фибробластов-23), который стимулирует выведение фосфатов почками [1]. Избыток биологически активного FGF23 усиливает экскрецию фосфата с мочой и одновременно блокирует синтез 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)2D) за счет угнетения активации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и ускорения его деградации [2]. Дефицит кальцитриола снижает всасывание кальция в кишечнике, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу; повышенный ПТГ дополнительно усиливает почечную потерю фосфата [2, 23]. Данный каскад биохимических нарушений описывается в литературе как «синдром 6Н» (гипофосфатемия, высокий FGF23, высокая экскреция фосфата с мочой, гипокальцитриолемия, гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз) [1, 3].

***Факторы риска* развития гипофосфатемии**.

Серьезные случаи гипофосфатемии с развитием остеомаляции могут развиваться даже после введения всего 1-2 доз препарата у пациентов, не имеющих явных анамнестических рисков. Тем не менее выделяют группы пациентов с повышенным риском развития гипофосфатемии:

Сопутствующие клинические состояния:

- Исходные нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гипофосфатемия до начала терапии) [34, 35], включая остеопороз,
- Наличие в анамнезе случаев гипофосфатемии после введения парентерального железа [34, 35]
- Заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания фосфатов или жирорастворимых витаминов, включая воспалительные заболевания кишечника и состояния после бариатрических операций [1]
- Гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, недостаточность питания [1]
- Хроническое злоупотребление алкоголем [1, 36 - 38]
- Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю-Ослера-Вебера) [1].

При хронической болезни почек (ХБП), особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе, данный риск является более низким [1, 35].

Факторы режима дозирования: проведение повторных курсов терапии в короткий промежуток времени (3 месяцев и менее с момента предыдущего введения), а также однократное применение препарата в высоких дозах.

Лекарственный анамнез:

- Одновременное или предшествующее применение препаратов, вызывающих дисфункцию проксимальных почечных канальцев (тубулопатии).
- Прием бисфосфонатов или диуретиков, а также совместное применение деносумаба с железа карбоксимальтозатом [36 - 39] (ассоциированы с высоким риском).
- Применение иных лекарственных средств, способных приводить к развитию гипофосфатемии: ингибиторы карбоангидразы, кортикостероиды, передозировка парацетамола, антиандрогены, противосудорожные и противоопухолевые препараты, иммунодепрессанты (включая ингибиторы mTOR и ингибиторы кальциневрина) [36 - 38].

Генетическая предрасположенность:

- Генетические патологии с исходной гипофосфатемией: Х-сцепленная гипофосфатемия, аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит, либо наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией [5].

Эпидемиологический контекст госпитального звена:

- Исходная легкая бессимптомная гипофосфатемия выявляется до 3% пациентов общего соматического стационара и до 34% пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1, 5, 6].
- Исходная умеренная гипофосфатемия регистрируется до 2,2 – 3,1% госпитализированных пациентов, тяжелая — до 0,2 – 0,4% [12]. В критических состояниях в палатах интенсивной терапии общая частота дефицита фосфатов может достигать 28 – 43% [11, 12], в отдельных группах (сепсис, тяжелая травма, ожоги) — до 75–100% [12].
- **Наиболее уязвимые группы в стационаре с исходной гипофосфатемией**: пациенты с диабетическим кетоацидозом, сепсисом, тяжелыми термическими ожогами, травмами головы, находящиеся на длительной ИВЛ, а также истощенные больные при развитии рефидинг - синдрома. Выраженное падение фосфатов регистрируется в послеоперационном периоде: дефицит выявляется у 34% пациентов после плановых кардиохирургических операций и у пациентов, перенесших обширные резекции печени (с пиком падения в первые 2 дня после вмешательства и последующим постепенным восстановлением показателей) [11, 12].

Клиническая картина и продолжительность гипофосфатемии.

Симптомы и клинические проявления гипофосфатемии.

Клинические признаки неспецифичны. Частота и тяжесть их проявления напрямую зависит от выраженности и длительности дефицита фосфата [4].

- **Легкая гипофосфатемия** как правило протекает бессимптомно и обнаруживается случайно при плановом лабораторном обследовании [1, 5, 6].
- **Умеренная и тяжелая гипофосфатемия** ведет к системным метаболическим нарушениям. Наиболее частыми жалобами являются мышечная слабость и повышенная утомляемость [1, 5].

При критическом снижении уровня фосфатов или затяжном течении процесса возможно поражение различных систем органов:

- **Опорно-двигательный аппарат**: мышечные боли (миалгии), боли в костях, риск развития **рабдомиолиза и остеомаляции**, которая может манифестировать патологическими переломами [1, 5, 9, 10].
- **Нервная система:** неврологическая симптоматика регистрируется преимущественно при тяжелой форме. К ней относятся парестезии, дизартрия, нарастающая спутанность сознания и судорожный синдром [1, 7, 8].
- **Сердечно-сосудистая и дыхательная системы**: дисфункция миокарда со снижением его сократительной способности, а также нарушения функции легких [1, 5, 9, 10].

Группы особого внимания: к развитию клинически манифестной гипофосфатемии, сопровождающейся усталостью, миалгией и костными болями, наиболее предрасположены пациенты с исходными нарушениями фосфорно-кальциевого обмена, пациенты, получающие препарат в высоких дозах или проходящие длительные повторные курсы лечения [1, 13]. При этом в пострегистрационном периоде зарегистрированы случаи тяжелой гипофосфатемии с развитием остеомаляции и системных осложнений после введения всего 1-2 доз препарата даже у пациентов без каких-то исходных факторов риска.

Продолжительность и динамика гипофосфатемии. В большинстве случаев после

применения железа карбоксимальтозата наблюдается транзиторное (временное) снижение уровня фосфатов:

- **Минимальные показатели (надир)**: регистрируются **через 1–2 недели** после инфузии препарата.
- **Восстановление**: уровень сывороточного фосфата постепенно повышается в течение последующих недель с нормализацией **к 8 - 12 неделе** [14–19].

Риск затяжного течения: у ряда пациентов дефицит фосфата приобретает стойкий характер и сохраняется в течение **от 80 до 180 дней** и более после введения препарата [20 - 21, 23].
Более того, супрессия активной формы витамина D (кальцитриола), повышение уровней щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона (ПТГ) могут регистрироваться еще дольше. Точный этиологический механизм пролонгированного течения продолжает изучаться, однако ведущим фактором считается стойкое длительное повышение уровня фактора роста фибробластов-23 [3, 20, 22-25]. Данное состояние поддерживает каскад почечной потери фосфата и приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза, для которого характерны низкий уровень кальцитриола, кальция, фосфата и высокий уровень ПТГ [22].

Остеомаляция – патогенез и клиническая картина.

Остеомаляция – определение и особенности лекарственно-индуцированной формы.
Остеомаляция – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, характеризующееся избыточным накоплением неминерализованного остеоида вследствие нарушения соответствия между образованием костного матрикса и его минерализацией. При данной патологии отмечается выраженное снижение соотношения минерального компонента к костному матриксу.
Лекарственно-индуцированная гипофосфатемическая остеомаляция, развивающаяся на фоне применения железа карбоксимальтозата, является следствием **хронической (длительно сохраняющейся)**, а не острой гипофосфатемии [5]. Это определяется значительным временным интервалом, необходимым для реализации всех патофизиологических стадий заболевания – от стойкого дефицита фосфатов до формирования дефектов минерализации костной ткани и последующей клинической манифестации [5, 27].

Патогенетический механизм.
В основе патогенеза остеомаляции, индуцированной железа карбоксимальтозатом, лежит FGF23-опосредованный механизм, принципиально отличающийся от классического дефицита витамина D:

- **Гиперпродукция FGF23**: Препарат стимулирует избыточную активность фактора роста фибробластов-23 (FGF23), блокирующего реабсорбцию фосфатов в проксимальных почечных канальцах, что приводит к гиперфосфатурии (массивной потере фосфора с мочой).
- **Блокада синтеза кальцитриола**: FGF23 подавляет синтез активной формы витамина D (кальцитриола), при этом стандартный диагностический маркер, используемый в рутинной практике — суммарный витамин D (25(OH)D) — может длительное время оставаться в пределах целевых референсных значений.
- **Развитие вторичного гиперпаратиреоза**: Дефицит кальцитриола приводит к резкому снижению абсорбции кальция в кишечнике, провоцируя развитие вторичного гиперпаратиреоза. Повышенный уровень ПТГ усиливает резорбцию костной ткани и, что

критически важно, еще сильнее блокирует реабсорбцию фосфатов в почках, замыкая порочный круг и лишая костный матрикс возможности минерализоваться [26].

- **Маркеры костного ремоделирования**: Параллельно активируется функция остеобластов, которые компенсаторно синтезируют избыток костной фракции щелочной фосфатазы (кЩФ) — ключевого маркера костного ремоделирования. Повышение уровня **общей щелочной фосфатазы (ЩФ)** в сыворотке крови встречается часто и входит в первичное лабораторное обследование при подозрении на остеомаляцию (при условии исключения сопутствующей патологии гепатобилиарной системы) [26, 28].

Клинические проявления остеомаляции ввиду неспецифичности ранних симптомов часто диагностируются с задержкой (спустя недели, месяцы или годы от начала манифестации). К основным клиническим признакам относятся:

- **Болевой синдром (оссалгии)**: Характерны постоянные ноющие боли в костях, усиливающиеся при обычной физической активности. Наиболее частая локализация - в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, костях таза и нижних конечностях.
  Важный дифференциально-диагностический признак: для остеомаляции, в отличие от остеопороза, характерна выраженная болезненность при пальпации и компрессии костных структур, особенно при надавливании на грудную клетку, кости таза, головку малоберцовой кости и лонное сочленение.
- **Мышечная дисфункция** проявляется проксимальной мышечной слабостью. Пациенты испытывают значительные трудности при ходьбе, особенно по лестнице, при вставании со стула или удержании равновесия, что существенно повышает риск случайных падений и переломов [29, 30]. В развернутой стадии может формироваться специфическая переваливающаяся походка («утиная походка»), обусловленная сочетанием слабости мышц тазового пояса и характерного спазма приводящих мышц бедер.
- **Неврологические нарушения:** В редких случаях появляются мышечные судороги (на фоне гипокальциемии) и парестезии, включая нарушения чувствительности в нижних конечностях, часто по типу онемения подошв, описываемые пациентами как ощущения неустойчивости или нечувствительности подошв при ходьбе («хождение по вате»).
- **Переломы и деформации скелета:** При длительном неконтролируемом течении заболевания первыми проявлениями могут стать патологические переломы, возникающие при минимальной травме или спонтанно. Наиболее уязвимые локализации - шейка бедра, кости таза, ребра и тела позвонков [31, 32]. При многолетнем затяжном течении развиваются необратимые анатомические искривления грудной клетки, позвоночника и деформации таза [33].

Диагностика лекарственно-индуцированной гипофосфатемической остеомаляции

Диагноз остеомаляции, индуцированной терапией железа карбоксимальтозатом, устанавливается на основании специфического комплекса клинико-лабораторных, анамнестических и инструментальных данных. В отличие от классической нутритивной остеомаляции (для которой предложены диагностические критерии Uday и Högler [28], оценивающая дефицит кальция и витамина D), при лекарственной форме ключевую роль играет оценка **нарушений фосфатного обмена.**

К основным диагностическим критериям относятся:

Лабораторный профиль сыворотки крови:

- Стойкая гипофосфатемия (зачастую на фоне нормального уровня общего кальция в сыворотке крови),
- Значительное повышение активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и ее костной фракции (кЩФ).
- Также характерно выявление компенсаторного вторичного гиперпаратиреоза (повышение уровня ПТГ) [28].
- **Оценка функции почечных канальцев**: Ключевым подтверждающим тестом служит верификация избыточного выведения фосфатов с мочой (гиперфосфатурия) на фоне системного дефицита фосфора крови. Для этого рассчитывается **отношение максимальной канальцевой реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации — TmP/GFR)** [28].
- **Клинические проявления**: выраженная мышечная слабость (вплоть до проксимальной миопатии), диффузные ноющие боли в костях и суставах, усиливающиеся при пальпации и нагрузке [28].
- **Денситометрические критерии**: снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). Минеральная плотность костной ткани обычно снижена, однако денситометрия не позволяет отличить остеомаляцию от остеопороза [28]. У молодых взрослых до 50 лет диагностически значимым является снижение показателей по Z-критерию ≤ -2,0 SD (стандартных отклонений) [28].
- **Методы лучевой и радионуклидной диагностики**: Рентгенография (обнаружение рентгенологических признаков в виде зон Лоозера (псевдопереломов). Следует учитывать, что на ранних стадиях заболевания стандартные рентгенограммы могут оставаться малоинформативными.

  Остеосцинтиграфия (сцинтиграфия костей скелета) — выявление множественных симметричных зон гиперфиксации радиофармпрепарата в местах микропереломов и перестройки костной ткани [28].

Особенности интерпретации визуализирующих методов. Диагностика остеомаляции затруднена тем, что патология не всегда визуализируется на стандартных рентгеновских снимках. Остеосцинтиграфия скелета является высокочувствительным, но низкоспецифичным инструментом скрининга. Отрицательный результат не исключает остеомаляцию на самых ранних стадиях заболевания. Положительный же результат (наличие очагов накопления изотопа) требует обязательного лабораторного подтверждения (сочетания низкого уровня фосфора, повышенного ПТГ и высокой активности ЩФ) для проведения дифференциальной диагностики с онкологическими процессами с множественным метастатическим поражением костей скелета.

Профилактика и лечение лекарственно-индуцированной гипофосфатемии при применении лекарственных препаратов с МНН железа карбоксимальтозата.

<u>До начала терапии:</u>

- **Информировать** пациентов о риске развития гипофосфатемии при применении парентеральных (внутривенных) препаратов железа.
- **Провести стратификацию рисков**, включив в группу высокого риска развития и прогрессирования гипофосфатемии пациентов с исходными нарушениями кальций-фосфорного обмена, а также с иными предрасполагающими факторами. Подробный перечень факторов риска представлен в разделе 1.3 настоящего Приложения.
- **Всем пациентам выполнить лабораторный анализ** крови на неорганический фосфор [1, 3, 42]. В случае выявления исходной гипофосфатемии провести коррекцию нарушений

кальций-фосфорного обмена: компенсировать гипофосфатемию, а также триггерные патологические состояния, такие как скрытый или явный дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и гипокальциемия. Своевременное устранение этих нарушений, возможно, минимизирует риск развития тяжелой, клинически манифестной гипофосфатемии, а также гипофосфатемической остеомаляции, связанной с введением железа карбоксимальтозата.
Рекомендация по предварительному лечению нарушений фосфорно-кальциевого обмена для профилактики гипофосфатемии, связанной с применением железа карбоксимальтозата, является теоретическим предположением. На сегодняшний день клинические данные, подтверждающие эту концепцию, отсутствуют.

Повторный контроль уровня фосфатов в крови показан:

- Пациентам из **группы высокого риска** перед каждым повторным курсом терапии парентеральным препаратом железа.
- При необходимости проведения повторного курса терапии в период **3 месяца и менее** после предыдущего парентерального введения железа – перед запланированным повторным курсом выполнить лабораторный анализ крови на неорганический фосфор.
- При появлении **клинической симптоматики**, потенциально связанной с гипофосфатемией (нарастающая необъяснимая мышечная слабость, боли в костях и мышцах, выраженная утомляемость и др.).

Минимальные показатели фосфата в сыворотке крови, по данным литературы, наблюдаются через 1-2 недели после парентерального введения железа с последующим восстановлением к 8-12-й неделе (по данным ОХЛП – к 12-й неделе) [1, 19, 35], однако, у ряда пациентов продолжительность гипофосфатемии может составлять от 80 до 180 дней и более и/или уровень фосфатов может падать до критических значений [22].

В случае выявления гипофосфатемии перед повторным курсом провести коррекцию нарушений кальций-фосфорного обмена: алгоритм коррекции аналогичен алгоритму до начала терапии (коррекция гипофосфатемии, дефицита витамина D, гиперпаратиреоза, гипокальциемии). Предполагается, это может минимизировать риск развития тяжелой, клинически манифестной гипофосфатемии, а также гипофосфатемической остеомаляции после повторного курса лечения.

Повторный курс терапии лекарственным препаратом с МНН ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ рекомендуется проводить в случае отсутствия гипофосфатемии по данным лабораторного исследования.

Лечение гипофосфатемии назначается по показаниям. Легкая бессимптомная транзиторная гипофосфатемия обычно требует лишь наблюдения, рекомендуется употребление продуктов, богатых фосфором. При клинических проявлениях и/или выраженной гипофосфатемии лечение назначается по локальным протоколам. При умеренной гипофосфатемии рассмотреть назначение пероральных препаратов фосфора, а при тяжелом течении и/или нарушении всасывания — внутривенное введение фосфатов [1, 22, 28]. Следует также проводить коррекцию таких триггерных патологических состояний, как скрытый или явный дефицит витамина D, вторичный гиперпаратиреоз и гипокальциемия.

При тяжёлой симптоматической или стойкой гипофосфатемии следует рассматривать вопрос об отказе от применения лекарственного препарата с МНН: ЖЕЛЕЗА

КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ и назначении альтернативной терапии лекарственными препаратами с меньшим риском развития гипофосфатемии.

ПРИ РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОЙ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ИЛИ СТОЙКОЙ (ДЛИТЕЛЬНО НЕ ПОДДАЮЩЕЙСЯ ТЕРАПИИ) ГИПОФОСФАТЕМИИ следует рассмотреть вопрос о **полной отмене** препаратов с МНН ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ и переводе пациента на альтернативные методы лечения с меньшим риском развития гипофосфатемии.

В настоящее время международным медицинским сообществом, регуляторными органами стран ЕС, США и Российской Федерации проводится непрерывный анализ опыта лечения железодефицитных анемий парентеральными препаратами железа. Просим вас организовать процесс лечения дефицита железа у взрослых, подростков и детей в возрасте от 1 года лекарственным препаратом ЖЕЛЕЗА КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТ-БИНЕРГИЯ для минимизации рисков развития гипофосфатемии и гипофосфатемической остеомаляции в соответствии с мерами, представленными в настоящем документе.

Представленные в настоящем приложении меры разработаны в качестве оперативных дополнительных мер минимизации рисков по запросу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) (Уведомление Росздравнадзора «О лекарственных препаратах с МНН железа карбоксимальтозат», получено АО БИНЕРГИЯ 05.10.2026). До момента официального внесения изменений в Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) и Листок-вкладыш (ЛВ), специалистам здравоохранения следует руководствоваться мерами безопасности, изложенными в настоящем приложении.

Призыв к сообщению о нежелательных реакциях

Просим вас информировать о каждом случае развития нежелательных реакций, в том числе о развитии гипофосфатемии и её осложнений (остеомаляции, переломов костей), а также об отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта.

Контакты уполномоченного органа (Росздравнадзор):

- **Адрес:** 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
- **Телефон:** +7 (800) 550-99-03
- **E-mail:** pharm@roszdravnadzor.gov.ru; npr@roszdravnadzor.gov.ru
- **Официальный сайт:** roszdravnadzor.gov.ru (раздел АИС «Фармаконадзор»)

Контакты отдела фармаконадзора АО «БИНЕРГИЯ»:

- **Телефон:** +7 (985) 221-43-88 (мобильный телефон линии безопасности)
- **E-mail:** safety@binergia.ru

ЛИТЕРАТУРА.

1. Rosano G. и др. Evaluating the Risk of Hypophosphatemia with Ferric Carboxymaltose and the Recommended Approaches for Management: A Consensus Statement // J. Clin. Med. 2025. Т. 14, № 14. С. 4861.
2. Edmonston D., Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis // Nat. Rev. Nephrol. 2020. Т. 16, № 1. С. 7–19.
3. Schaefer B. и др. Intravenous iron supplementation therapy // Mol. Aspects Med. 2020. Т. 75. С. 100862.

4. Tebben P. J. Hypophosphatemia: A Practical Guide to Evaluation and Management // Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol. 2022. Т. 28, № 10. С. 1091–1099.
5. Imel E. A., Econs M. J. Approach to the hypophosphatemic patient // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Т. 97, № 3. С. 696–706.
6. Gaasbeek A., Meinders A. E. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment // Am. J. Med. 2005. Т. 118, № 10. С. 1094–1101
7. Shiber J. R., Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department // J. Emerg. Med. 2002. Т. 23, № 4. С. 395–400.
8. Laaban J. P. и др. Seizures related to severe hypophosphataemia induced by mechanical ventilation // Intensive Care Med. 1990. Т. 16, № 2. С. 135–136
9. Amanzadeh J., Reilly R. F. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management // Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2006. Т. 2, № 3. С. 136–148.
10. Ariyoshi N. и др. Hypophosphatemia-induced Cardiomyopathy // Am. J. Med. Sci. 2016. Т. 352, № 3. С. 317–323
11. Ahmed El-Sayed Mohamed El-Sayed Bsar1 , Samia Abdel-Rahman El-Wakiel2 , Mona Abdel-Hameed El-Harris et al. Frequency and Risk Factors of Hypophosphatemia in Patients Admitted to Emergency Intensive Care Unit in Zagazig University Hospitals. *Indian Journal of Critical Care Medicine* (2023): 10.5005/jp-journals-10071-24431
12. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA et al. Critical Care 2010, 14:R147 http://ccforum.com/content/14/4/R147
13. Bhandari S. и др. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice // Pharmaceuticals. Basel, Switzerland, 2018. Т. 11, № 3. С. 82.
14. Detlie T. E. и др. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside // Aliment. Pharmacol. Ther. 2019. Т. 50, № 4. С. 397–406.
15. Detlie T. E. и др. Hypophosphatemia after high-dose intravenous iron treatment in patients with inflammatory bowel disease: Mechanisms and possible clinical impact // World J. Gastroenterol. 2021. Т. 27, № 17. С. 2039–2053.
16. Frazier R. и др. Effects of ferric carboxymaltose on markers of mineral and bone metabolism: A single-center prospective observational study of women with iron deficiency // Bone. 2020. Т. 141. С. 115559.
17. Struppe A. и др. Impact of Intravenous Iron Substitution on Serum Phosphate Levels and Bone Turnover Markers-An Open-Label Pilot Study // Nutrients. 2023. Т. 15, № 12. С. 2693.
18. Emrich I. E. и др. Hypophosphatemia after high-dose iron repletion with ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose-the randomized controlled HOMe aFers study // BMC Med. 2020. Т. 18, № 1. С. 178.
19. Favrat B. и др. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women--PREFER a randomized, placebo-controlled study // PloS One. 2014. Т. 9, № 4. С. e94217.
20. Lucas S., Garg M. Intravenous iron: an update // Intern. Med. J. 2024. Т. 54, № 1. С. 26–34.
21. Wolf M. и др. Effects of Iron Isomaltoside vs Ferric Carboxymaltose on Hypophosphatemia in Iron-Deficiency Anemia: Two Randomized Clinical Trials // JAMA. 2020. Т. 323, № 5. С. 432–443.
22. Patel S. Ferric carboxymaltose: A practical guide on the administration of iron infusions in general practice // Aust. J. Gen. Pract. 2025. Т. 54, № 5. С. 287–294.
23. Schaefer B. и др. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management // Bone. 2022. Т. 154. С. 116202.
24. Keating G. M. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency // Drugs. 2015. Т. 75, № 1. С. 101–127.

25. Seng N. W.-P. и др. Hypophosphatemia related to intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose: A case series // Transfus. Med. Oxford, England, 2023. Т. 33, № 6. С. 503–508.
26. Ioannis S. Vasios, Pipitsa N. Valsamaki, Konstantinos Tilkeridis et al. Osteomalacia Following Iron Infusion Therapy in a Patient With Rendu-Osler-Weber Syndrome: F-18-FDG PET/ CT Discrimination of a Stress Fracture in the Setting of a Musculoskeletal Tumor Mimic. Clinical Case Reports, 2026; 14:e72134 https://doi.org/10.1002/ccr3.72134
27. Minisola S. и др. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020 // JBMR Plus. 2021. Т. 5, № 1. С. e10447.
28. Arboleya L. и др. Osteomalacia in Adults: A Practical Insight for Clinicians // J. Clin. Med. 2023. Т. 12, № 7. С. 2714.
29. Bischoff-Ferrari H. A. и др. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. Clinical research ed., 2009. Т. 339. С. b3692.
30. Suresh E., Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management // Postgrad. Med. J. 2013. Т. 89, № 1054. С. 470–477.
31. Bours S. P. G. и др. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Т. 96, № 5. С. 1360–1367.
32. Brinker M. R. и др. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions // J. Orthop. Trauma. 2007. Т. 21, № 8. С. 557–570.
33. Herm F. B., Killguss H., Stewart A. G. Osteomalacia in Hazara District, Pakistan // Trop. Doct. 2005. Т. 35, № 1. С. 8–10
34. Kaserer A., Braun J., Mair A. et al. Ferric carboxymaltose with or without phosphate substitution in iron deficiency or iron deficiency anemia before elective surgery – The DeFICIT trial. Journal of Clinical Anesthesia, 101 (2025), 111727.
35. Giuseppe MC Rosano, Kamyar Kalantar-Zadeh, Ewa A. Jankowska. Hypophosphataemia risk associated with ferric carboxymaltose in heart failure: A pooled analysis of clinical trials. ESC Heart Failure 2023; 10: 1294–1304 DOI: 10.1002/ehf2.14286
36. Liamis G., Milionis H. J., Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review // QJM Mon. J. Assoc. Physicians. 2010. Т. 103, № 7. С. 449–459.
37. Thillard E.-M. и др. Drug-related hypophosphatemia: Descriptive study and case/non-case analysis of the French national pharmacovigilance database // Therapie. 2024. Т. 79, № 3. С. 371–378.
38. Muhandiramge J. и др. Interaction between ferric carboxymaltose and denosumab causing severe hypocalcaemia and hypophosphataemia in a patient without chronic kidney disease // Intern. Med. J. 2023. Т. 53, № 7. С. 1273–1276.
39. Ye S. и др. Concurrent Denosumab and Parenteral Iron Therapy Precipitating Severe Hypocalcemia and Hypophosphatemia // JCEM Case Rep. 2024. Т. 2, № 2. С. luae005.
40. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-communications/fda-adds-boxed-warning-labeling-ferric-carboxymaltose-injection-injectafer-describe-risk-low
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/parenteral-iron-containing-medicinal-products-article-31-referral-prac-starts-review-injectable-iron-containing-medicines_en.pdf
42. Enchill L A, Ubogun O E, Williams S, et al. (May 12, 2026) Recurrent Severe Hypophosphatemia Following Intravenous Ferric Carboxymaltose Infusion: A Case Report. Cureus 18(5): e108750. DOI 10.7759/cureus.108750
43. Glaspy JA, Lim-Watson MZ, Libre MA et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. Therapeutics and Clinical Risk Management 2020:16 245–259