

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКЕ ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Heferol[®], 350 mg, капсула, тврда
ИНН: gvožđe(II)-fumarat

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна капсула садржи 350 mg гвожђе(II)-фумарата (што одговара 115 mg елементарног гвожђа).

Помоћне супстанце са потврђеним дејством:

- лактоза, монохидрат 50,60 mg;
- боја Azorubine (E122);
- боја Brilliant black (E151).

За листу свих помоћних супстанци, видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Капсула, тврда.

Црвеносмеђи прах прошаран белим честицама у непровидним тврдим, желатинским капсулама No.1 тамно зелене капе и тела скоро беле до жућкасто-смеђе боје.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Терапија и превенција некомплицованих анемија изазваних недостатком гвожђа.

4.2. Дозирање и начин примене

Одрасли и деца преко 12 година старости: Препоручена доза је 2-3 mg/kg/дан или 1 капсула на празан желудац, пола сата пре доручка. У зависности од тренутне потребе, могу се узети 2 капсуле дневно, одједном или у 2 подељене дозе, на празан желудац, пола сата пре оброка.

Терапија траје 6 до 12 недеља. Терапију треба наставити и након нормализације крвне слике, да би се попунили депои гвожђа у организму. Терапија дужа од 6 месеци се не препоручује, осим када је разлог губитка гвожђа трајан.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на гвожђе(II)-фумарат или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

Пароксизмална ноћна хемоглобинурија, хемосидероза, хемохроматоза, активан пептички улкус, понављане трансфузије крви, регионални ентеритис и улцерозни колитис. Heferol капсуле не смеју да се користе код анемија где узрок није недостатак гвожђа.

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Код неких пацијената након гастректомије ресорпција гвожђа је лоша. Посебан опрез је потребан када се третира анемија због недостатка гвожђа код пацијената са третираним или контролисаним пептичким улкусом. Терапија некомопликоване анемије због недостатка гвожђа не треба да траје дуже од 6 месеци (или 3 месеца након што се корекција анемије постигне).

Будући да анемија због комбинације недостатка гвожђа, витамина Б12 или фолата може бити тип микроцитне анемије, код пацијената са микроцитном анемијом који не реагују на лечење самим гвожђем потребно је испитати да ли постоји недостатак витамина Б12 или фолата.

Овај лек садржи лактозу монохидрат. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком Lарр лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

Тврде желатинске капсуле садрже боје азорубин (Е122) и brilliant black (Е151) које могу изазвати алергијске реакције.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Гвожђе смањује ресорпцију пенициламина, бисфосфоната, ципрофлоксацина, ентокапона, леводопе, левофлоксацина, левотироксина (тироксина) (дају се у размаку од најмање 2 сата), моксифлоксацина, мукофенолата, норфлоксацина, офлоксацина, цинка.

Ресорпција гвожђа као и ресорпција антибиотика може се смањити ако се лек Neferol, капсула, тврда даје истовремено са тетрациклином. Ресорпција оралног гвожђа може бити смањена истовременом применом са солима калцијума, солима магнезијума (као магнезијум трисилакат), триентина.

Хлорамфеникол може одложити клиренс гвожђа у плазми, инкорпорирање гвожђа у црвена крвна зрнца и ометати еритропоезу. Могућа је извесна инхибиција ресорпције гвожђа када се гвожђе даје са холестирамином, чајем, јајима или млеком.

Избегавајте истовремену примену гвожђа са димеркапролом.

Орално примењено гвожђе изазива антагонизам хипотензивног ефекта метилдопе.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа

Лек Neferol се може користити током трудноће ако је клинички индиковано.

Дојење

Нису забележена нежељена дејства код одојчади чије су мајке биле на терапији фero-фумаратом.

Лек Neferol се може користити током дојења ако је индиковано.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Лек Neferol не утиче на способност управљања возилима и руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

• Гастроинтестинална иритација и тамне столице могу се јавити приликом примене соли гвожђа. Мучнина и епигастрични бол су дозно зависни али веза између дозе и измењене перисталтике црева (констипација и дијареја) је мање јасна. Гвожђе које се примењује орално, посебно препарати са модификованим ослобађањем, могу погоршати дијареју код пацијената са инфламаторном болести црева; опрез је такође неопходан код пацијената са интестиналном опструкцијом и дивертикуларном болести.

• Препарати гвожђа узетих орално могу изазвати констипацију, посебно код старијих пацијената и повремено могу довести до фекалног задржавања.

- Уколико се нежељена дејства јаве, доза се може редуковати; алтернативно се могу применити друге соли гвожђа али побољшање толеранције може једноставно бити резултат ниског садржаја гвожђа.
- Препарати гвожђа су чести узрочници случајних предозирања код деце

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
 Национални центар за фармаковигиланцу
 Војводе Степе 458, 11221 Београд
 Република Србија
 факс: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Симптоми:

Примена 20 mg/kg елементарног гвожђа је потенцијално токсично а 200-250 mg/kg је потенцијално летално. Ниједна додатна метода није потпуно задовољавајућа - клиничка слика као и лабораторијска анализа се мора узети у обзир. Гвожђе у серуму анализирано 4 сата након примене је најбољи лабораторијски показатељ озбиљности.

Гвожђе у серуму	озбиљност
< 3 mg/L (55 mikromol/L)	Блага токсичност
3-5 mg/L (55-90 mikromol/L)	Умерена токсичност
> 5 mg/L (90 mikromol/L)	Тешка токсичност

Рани знаци и симптоми укључују мучнину, повраћање, абдоминални бол и дијареју. Повраћени садржај и столице могу бити сиве или црне.

У лакшим случајевима рани знаци се могу побољшати али код тежих случајева могу бити доказ хипоперфузије (хладни екстремитети и хипотензија), метаболичке ацидозе и системске токсичности. У тешким случајевима може доћи до поновљања повраћања и гастроинтестиналних крварења, 12 сати након примене. Шок може бити последица хиповолемије или директне кардиотоксичности.

Доказ хепатоцелуларне некрозе се јавља у овом стадијуму и праћено је жутицом, крварењем, хипогликемијом, енцефалопатијом и позитивним ањонским недостатком метаболичке ацидозе. Лоша перфузија ткива може довести до реналне инсуфицијенције. Ретко, гастрични ожиљци изазивају опструкцију или стенозу пилоруса (појединачно или у комбинацији) и могу довести до парцијалне или комплетне опструкције црева 2-5 недеља након примене.

Терапија:

Супортивне и симптоматске мере укључују проходност дисајних путева, праћење срчаног ритма, крвног притиска и избацивање урина, успостављање IV приступа и довољну количину течности како би се обезбедила адекватна хидратација. Разматра се потпуно испирање црева. Уколико је метаболичка ацидоза упорна и поред корекције хипоксије и адекватне надокнаде течности, почетна доза за одрасле од 50 mmol натријум бикарбоната се може применити и поновити уколико је неопходно, на основу праћења гасова у артеријској крви (циљ рН of 7,4).

Размотрити употребу десфериоксамина, уколико пацијент има симптоме (различите од мучнине), и серумску концентрацију гвожђа између 3-5 mg/L (55-90 mikromol/L) која се још повећава.

Хемодијализа не уклања гвожђе ефективно али се може размотрити као супортивна мера код акутне реналне инсуфицијенције јер ће се тако лакше уклонити гвожђе-десфериоксамин комплекс.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: антианемици; двовалентно гвожђе, орални препарати.

АТЦ шифра: B03AA02

Гвожђе је најважнији биокатализатор у организму. Гвожђе је есенцијална нутритивна компонента, неопходна у процесу еритропоезе, саставни део хемоглобина, миоглобина и неких ензима. Његов недостатак узрокује појаву микроцитне, хипохромне анемије.

Хемоглобин преноси кисеоник, ресорбован из ваздуха у плућима, до свих ткива и органа у организму. У случају већег дефицита хемоглобина, функција ткива је смањена, нарочито мишића и мозга. Одговарајући нивои хемоглобина су нарочито неопходни током трудноће, да би фетус могао да се нормално развија; у супротном, новорођенче ће имати малу порођајну масу и лако ће постати неухрањено.

Капсулирана форма лека обезбеђује заштиту зуба, а његов брз пролазак кроз желудац спречава почетак дејства, као и појаву нежељених ефеката, који, са друге стране, настају захваљујући надражајном дејству гвожђа на мукозу желуца. У дванаестопалачном цреву долази до постепеног ослобађања активног принципа и симултане интестиналне ресорпције ослобођеног гвожђа.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Гвожђе се преобладајно ресорбује у дуоденуму и јејунуму активним транспортом. Код здравих особа, ресорбује се само 5-10% гвожђа из хране, док се код особа са смањеном количином гвожђа ресорбује 10-30% гвожђа из хране. Код пацијената са недостатком гвожђа може се ресорбовати 60% примењеног гвожђа у облику неорганских соли, а код тешких анемија до 90%.

Гвожђе се већим делом ресорбује у дуоденуму и проксималном делу интестинума, углавном активним транспортом у интестиналним мукозним ћелијама. Када се дају велике количине гвожђа, ресорпција гвожђа дифузијом може да изостане и може доћи до такозване „мукозом блокиране пенетрације”. У интестиналним ћелијама гвожђе се везује за апоферитин, стварајући феритин. Из ових ћелија гвожђе пролази у циркулацију, везан за транспортни протеин трансферин.

Гвожђе(II)-фумарат се готово потпуно ресорбује у дигестивном систему. Максимална концентрација гвожђе(II)-фумарата у плазми постиже се 4 сата након ингестије.

Соли гвожђа се обично примењују на празан желудац, јер истовремена примена са храном може смањити ресорпцију.

Главни инхибитори ресорпције нон-хем гвожђа у храни су фито киселине (могу се наћи у непрерађеним житарицама, соји), полифеноли (чај, кафа, какао, биљни чајеви, црвено вино), хидролизирајући танини чаја који су најпотентнији инхибитори; калцијум – у органским једињењима или у млечним производима; одређени протеини (соја, албумин у јајима, казеин), лекови који граде хелате (тетрациклини, антациди) (видети одељак 4.5). Главни састојци исхране који повећавају ресорпцију нон-хем гвожђа су мишићно ткиво (протеини који садрже цистеин), алкохол и аскорбинска киселина.

Витамин Д и бета-каротен стварају комплекс са гвожђем из гвожђе(II)-фумарата, и као резултат гвожђе постаје растворљиво у интестиналном лумену и онемогућава се инхибиторни ефекат фито киселина и полифенола. Присуство витамина А из пшенице, пиринча и кукуруза повећава ресорпцију

од 1,8 до 3 пута, док бета-каротен из свих типова пшенице повећава ресорпцију гвожђа око 3 пута. Присуство EDTA такође повећава ресорпцију гвожђа из гвожђе(II)-фумарата.

Дистрибуција

Једна трећина гвожђа се нормално у организму везује за трансферин, а две трећине се налази у слободном облику. У физиолошким условима гвожђе се не налази у слободном облику у циркулацији. Оно се у ткива дистрибуира везано за трансферин. Већи део се уграђује у хемоглобин, а затим у друге структуре.

У облику феритина и хемосидерина депонује се као извор гвожђа за потребе организма. Депои се могу стварати у макрофагама, јетри, слезини и косној сржи. Феритин се налази у интестиналним ћелијама мукозе и у плазми.

Гвожђе пролази плаценту активним транспортом са носачем.

Биотрансформација

Већи део гвожђа се након дезинтеграције хемоглобина поново користи у организму.

Елиминација

Дневни губитак гвожђа је око 0,5 до 2 mg, првенствено десквамацијом ћелија коже, гастроинтестиналне мукозе, косе и ноктију. Само мала количина се излучује путем жучи и зноја, а 12-30 mg гвожђа може се изгубити нормалним менструалним крварењем.

Полувреме елиминације оралног и парентералног гвожђа је око 6 сати. Биолошки полуживот гвожђе (II)-фумарата је 12,9 сати.

Гвожђе се излучује млеком отприлике 0,25 mg/дан (0,15 до 0,3) током нормалног периода лактације.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Акутна, субакутна и хронична токсичност испитивана је на неколико врста. LD50 дозе за гвожђе (II)-фумарата биле су 2400 mg/kg (1230-4680 mg/kg) код пацова, апликоване орално. LD50 гвожђе (II)-фумарата била је 1570 mg/kg након оралне примене и 480 mg/kg након интраперитонеалне апликације код мишева, и 3850 mg/kg након оралне и 500 mg/kg након супкутане апликације код пацова.

Нису имале тератогени или канцерогени ефекат.

Састојци су прихватљиви са токсиколошког аспекта у примењеној дози. Није било пријављених значајних нежељених ефеката. Ове чињенице показују да терапијска корист превазилази потенцијални ризик.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Магнезијум-стеарат;
Натријум-лаурилсулфат;
Лактоза, монохидрат;
Силицијум-диоксид, колоидни, безводни;

Тврде желатинске капсуле:

тело капсуле:

Титан-диоксид (E171)

Боја Quinoline yellow (E104)

Боја Azorubine (E122)

Желатин

капа капсуле:

Титан-диоксид (E171)

Боја Quinoline yellow (E104)
Боја Azorubine (E122)
Боја Patent blue (E131)
Боја Brilliant black (E151)
Желатин

6.2. Инкомпатибилност

Није применљиво.

6.3. Рок употребе

5 година.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Чувати на температури до 30°C.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање: PVC/PVDC-Алуминијумски блистер. Сваки блистер садржи 10 капсула, тврдих.

Спољашње паковање: Сложива картонска кутија која садржи 30 капсула, тврдих (3 блистера) и Упутство за лек

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека

Нема посебних захтева.

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О.БЕОГРАД
Праховска 3, Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број последње обнове дозволе: 515-01-04620-17-001

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 01.10.1997

Датум последње обнове дозволе: 24.10.2018.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Октобар, 2018.