

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

HEFEROL 350 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 350 mg željezova (II) fumarata (što odgovara 115 mg Fe<sup>2+</sup>).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna Heferol 350 mg tvrda kapsula sadrži 50,60 mg laktoze hidrata, boju azorubin (E122) i boju brilliant black (E151).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Neprozirne tvrde želatinske kapsule boje slonove kosti/tamno-zelene ispunjene crveno-smeđim prahom s bijelim primjesama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje i prevencija anemija zbog manjka željeza.

*Povećani gubitak željeza:* krvarenje iz gastrointestinalnog trakta (gastroduodenalni ulkus, ulcerozni kolitis, polipi, hemoroidi), krvarenje iz urogenitalnog trakta (polimenoreja, hipermenoreja, metroragije, fibromiomoze, hematurija) ili gubitak krvi pri raznim drugim bolestima;

*Povećane potrebe za željezom:* tijekom razdoblja intenzivnog rasta, adolescencije, puberteta, trudnoće, dojenja;

*Nedovoljan unos željeza:* nedostatan unos željeza hranom, loša apsorpcija kod sindroma malapsorpcije, nakon gastrektomije, upalne bolesti crijeva ili drugi razlozi.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

#### **Odrasli i djeca starija od 12 godina**

Profilaksa: 1 kapsula dnevno.

Liječenje: 1 kapsula 2 puta na dan.

### **Stariji bolesnici**

Preporučena doza za odrasle je odgovarajuća za ovu dobnu skupinu bolesnika.

### **Trudnice tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće**

Preporučena doza za odrasle je odgovarajuća za ovu skupinu.

### **Djeca mlađa od 12 godina**

Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od 12 godina.

### **Trajanje liječenja**

Liječenje traje 6 do 12 tjedana. Primjenu lijeka potrebno je nastaviti čak i kada se normalizira krvna slika kako bi se popunile zalihe željeza u organizmu. Ne preporučuje se liječenje dulje od 6 mjeseci, osim u slučajevima gdje postoji trajni uzrok gubitka željeza.

### **Način primjene**

Za primjenu kroz usta.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija;

Hemokromatoza;

Hemosideroza;

Aktivni peptički ulkus;

Ponavljane transfuzije krvi;

Regionalni enteritis i ulcerozni kolitis;

Svi tipovi anemija gdje uzrok anemije nije manjak željeza (hemolitička anemija, aplastična anemija i talasemija);

Hemoglobinopatija;

Istodobna primjena parenteralnog željeza.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

**Važno upozorenje: Ovaj lijek sadrži željezo. Potrebno ga je držati izvan pogleda i dohvata djece budući da predoziranje može biti fatalno.**

U nekih bolesnika nakon gastrektomije apsorpcija željeza može biti smanjena.

Poseban oprez potreban je u bolesnika s peptičkim ulkusom u anamnezi.

Trajanje liječenja nekomplicirane anemije uzrokovane nedostatkom željeza ne smije biti dulje od 6 mjeseci (odnosno dulje od 3 mjeseca nakon postizanja zadovoljavajuće korekcije anemije).

Budući da anemija zbog kombinacije nedostatka željeza, vitamina B<sub>12</sub> ili folne kiseline može biti tipa mikrocitne anemije, u bolesnika s mikrocitnom anemijom koji ne reagiraju na liječenje samim željezom potrebno je ispitati postoji li nedostatak vitamina B<sub>12</sub> ili folne kiseline.

Kod anemije zbog manjka željeza u muškaraca, u primarnoj obradi bolesnika jako je važno utvrditi uzrok takve anemije.

Oralne formulacije željeza mogu pogoršati dijareju u bolesnika s upalnom bolešću crijeva; potreban je oprez i u bolesnika sa crijevnim strikturama i divertikulozom.

Oralni oblici željeza mogu djelovati konstipantno, osobito u starijih bolesnika i ponekad dovesti do zastoja fekalnih masa.

Da bi se izbjegao problem konstipacije, lijek je potrebno uzimati s puno tekućine.

Ako se pojave želučane tegobe, lijek je potrebno uzimati s hranom.

Preparati željeza boje stolicu crno, što može utjecati na testove koji se koriste za ispitivanje okultnog krvarenja u stolici.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Heferol sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tvrde želatinske kapsule sadrže boje azorubin (E122) i brilliant black (E151) koje mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Proteini koji sadrže cistein i askorbatna kiselina mogu povećati apsorpciju željeza.

Željezo smanjuje apsorpciju penicilamina, bisfosfonata, ciprofloksacina, entakapona, levodope, karbidope, metildope, levotiroksina (tiroksina), moksifloksacina, mikofenolata, norfloksacina, ofloksacina, levofloksacina, te cinka. Ove lijekove potrebno je uzeti najmanje 2 sata prije ili poslije primjene Heferola.

Kada se Heferol primjenjuje istodobno s tetraciklinima, apsorpcija i željeza i antibiotika može biti smanjena. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu.

Apsorpcija željeza može biti smanjena prilikom istodobne primjene s antacidima, kalcijevim solima (karbonatom, fosfatom, citratom ili oksalatom), magnezijevim solima (kao što je magnezijev trisilikat), trientinom, kolestiraminom i cinkom te kavom, čajem, jajima, mlijekom i mliječnim proizvodima.

Kloramfenikol produljuje plazmatski klirens željeza, odgađa inkorporaciju željeza u eritrocite, te interferira s eritropoezom.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s dimerkaprolom.

Preparati željeza za oralnu primjenu antagoniziraju hipotenzivni učinak metildope.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Heferol je indiciran pri nedostatku željeza tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće i tijekom dojenja (vidjeti dijelove 4.1 i 4.2).

Primjena lijekova tijekom prvog trimestra trudnoće zahtijeva pažljivu procjenu omjera koristi i rizika, ne smiju se primjenjivati osim ako su jasno indicirani. Tijekom preostalog razdoblja trudnoće željezo se može primijeniti, ali samo na preporuku liječnika.

Trudnice bi trebale uzimati i folnu kiselinu.

##### Dojenje

Nisu zabilježene nuspojave u dojenčadi čije su majke uzimale željezov fumarat tijekom dojenja. Željezov fumarat može se primjenjivati tijekom dojenja, ako je to klinički indicirano.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Heferol ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

##### Poremećaji probavnog sustava

Najčešće se javljaju nuspojave u gastrointestinalnom traktu, kao što su epigastrična bol, mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija, žgaravica, metalan okus, anoreksija, tamno obojena stolica. Dugotrajno liječenje može uzrokovati hemosiderozu.

##### Poremećaji imunološkog sustava

Alergijske reakcije.

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V.**

#### 4.9. Predoziranje

##### Simptomi

Ingestija elementarnog željeza u dozi od 20 mg/kg je potencijalno toksična, a doze od 200-250 mg/kg su potencijalno smrtonosne. Ne postoje zadovoljavajući ujednačeni kriteriji za procjenu težine predoziranja - moraju se uzeti u obzir klinički parametri te rezultati laboratorijskih pretraga. Razine serumskog željeza 4 sata nakon ingestije su najbolji laboratorijski pokazatelj težine predoziranja.

Serumsko željezo	Stupanj toksičnosti
< 3 mg/l (55 µmol/l)	Slaba toksičnost
3-5 mg/l (55-90 µmol/l)	Umjerena toksičnost
> 5 mg/l (90 µmol/l)	Teška toksičnost

Rani znakovi i simptomi predoziranja željezom su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu i dijareja. Sadržaj nakon povraćanja i stolica mogu biti sivo ili crno obojani.

U lakšim slučajevima predoziranja, dolazi do povlačenja ranih znakova i simptoma, ali u težim slučajevima mogu se pojaviti znakovi hipoperfuzije (hladni ekstremiteti i hipotenzija), metabolička acidoza i sistemska toksičnost. U težim slučajevima može doći i do recidivirajućih povraćanja i krvarenja iz probavnog trakta, i do 12 sati nakon ingestije. Šok može biti posljedica hipovolemije ili izravne kardiotoksičnosti.

U ovoj fazi mogu se pojaviti znakovi hepatocelularne nekroze koja se očituje žuticom, krvarenjima, hipoglikemijom, encefalopatijom i metaboličkom acidozom. Smanjena tkivna perfuzija može dovesti do zatajenja bubrega. Rijetko, oštećenje želuca zbog ožiljkastih promjena, koje su uzrokovale strikturu ili piloričnu stenozu (samostalno ili u kombinaciji) mogu dovesti do djelomične ili kompletne crijevne opstrukcije 2-5 tjedana nakon ingestije.

##### Liječenje

Supportivne i simptomatske mjere uključuju održavanje prohodnosti dišnih puteva, praćenje srčanog ritma, krvnog tlaka i izlučivanja urina, osiguravanje venskog puta i primjenu tekućina kako bi se osigurala adekvatna hidracija. Valja razmotriti potpuno ispiranje crijeva. Ako metabolička acidoza ustraje unatoč korekciji hipoksije i adekvatnom unosu tekućina, može se u odraslih primijeniti natrijev

bikarbonat u početnoj dozi od 50 mmol, koja se po potrebi može ponoviti, uz kontinuirano praćenje plinova u arterijskoj krvi (ciljni pH 7,4). Može se razmotriti primjena deferoksamina, ako su se u bolesnika razvili simptomi i znakovi predoziranja (osim mučnine), ako su koncentracije serumskog željeza između 3-5 mg /l (55-90  $\mu$ mol /l) i dalje rastu. Željezo se ne može ukloniti hemodijalizom, ali valja razmotriti njezinu primjenu kao potpurnu mjeru u slučaju akutnog zatajenja bubrega, jer će se na taj način ubrzati eliminacija kompleksa deferoksamina i željeza.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje slabokrvnosti (antianemici); oralni pripravci divalentnog željeza.

ATK oznaka: B03AA02

Heferol sadrži visoki postotak elementarnog željeza u obliku željezova (II) fumarata.

Željezo je najvažniji biokatalizator u organizmu. Željezo je esencijalni nutritivni sastojak potreban u procesu eritropoeze, sastavni je dio hemoglobina, mioglobina i nekih enzima. Njegov nedostatak uzrokuje pojavu mikrocitne, hipokromne anemije.

Hemoglobin transportira kisik, apsorbiran iz zraka u plućima, do svih tkiva i organa u tijelu. Kada ima premalo hemoglobina, tkiva teško funkcioniraju što je osobito važno za mišiće i mozak. Odgovarajuće razine hemoglobina su posebno potrebne tijekom trudnoće, kako bi se fetus odgovarajuće razvijao; u suprotnome novorođenčad ima nisku porođajnu težinu i lako postaje pothranjena.

Kapsularni oblik lijeka omogućuje zaštitu zubi i brzi prolaz kroz želudac i tako sprječava neželjene učinke, koji se inače javljaju zbog iritirajućeg učinka željeza na sluznicu želuca. U crijevima se željezo polagano oslobađa što je praćeno simultanom intestinalnom resorpcijom.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

#### Apsorpcija

Željezo se uglavnom apsorbira u duodenumu i jejunumu aktivnim transportom. U zdravih osoba, samo 5-10% željeza se apsorbira, dok se u osoba s nedostatkom željeza apsorbira 10-30% ukupne količine željeza iz hrane. U bolesnika s nedostatkom željeza može se apsorbirati 60% primijenjenog željeza u obliku anorganskih soli, a kod teške anemije i do 90%.

Glavni dio željeza se apsorbira u duodenumu i proksimalnim dijelovima tankog crijeva, uglavnom aktivnim transportom, u stanice intestinalne sluznice. Kada se daju velike količine željeza željezo se ne može resorbirati difuzijom i može doći do pojave tzv. "*mucose block penetration*". U intestinalnim stanicama željezo se veže za apoferritin i nastaje feritin. Iz tih stanica željezo prolazi u cirkulaciju vezano za transportni protein transferin.

Željezov (II) fumarat se gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Maksimalne koncentracije u plazmi željezov (II) fumarat postiže 4 sata nakon primjene.

Soli željeza obično se primjenjuju na prazan želudac, budući pri istodobnoj primjeni s hranom može biti smanjena apsorpcija.

Glavni prehrambeni inhibitori apsorpcije ne-hemskog željeza su: fito kiseline (pronađene u nerafiniranim žitaricama, soji); polifenoli (čaj, kava, kakao, biljni čajevi, crno vino), hidrolizabilni tanini iz čaja su najsnažniji inhibitori; kalcij - u organskim komponentama prehrambenih proizvoda; te određeni proteini (soje, albumin iz jaja, kazein), kelati s nekim lijekovima (tetraciklini i antacidi) (vidjeti dio 4.5.)

Glavni prehrambeni uzročnici povećanja apsorpcije ne-hemskog željeza su mišićno tkivo (proteini koji sadrže cistein), alkohol i askorbatna kiselina.

Vitamin A i beta-karoten stvaraju kompleks sa željezom u obliku željezova(II) fumarata i kao rezultat čine ga topljivim u lumenu crijeva i onemogućavaju inhibitorni učinak fitokiselina i polifenola na apsorpciju. Prisutnost vitamina A povećava apsorpciju za 1,8 do 3 puta iz pšenice, riže i kukuruza, dok beta-karoten povećava apsorpciju željeza za otprilike 3 puta iz svih oblika žitarica.

#### Distribucija

Transferin je normalno u tijelu vezan 1/3 za željezo, a 2/3 je slobodno. U fiziološkim uvjetima nema slobodnog željeza u cirkulaciji. Raspodjeljuje se u tjelesna tkiva vezano za transferin. Većina je uključena u sastav hemoglobina, a zatim u ostale strukture.

U obliku feritina i hemosiderina pohranjeno je kao izvor za potrebe organizma. Depoi se stvaraju u makrofagima, jetri, slezeni i koštanoj srži. Feritin se nalazi u stanicama intestinalne mukoze i u plazmi.

Prolazi placentarnu barijeru aktivnim transportom putem nosača.

#### Biotransformacija

Većina željeza se nakon dezintegracije hemoglobina ponovno iskorištava u organizmu.

#### Eliminacija

Otprilike 0,5 do 2 mg željeza se dnevno gubi, primarno ljuštenjem stanica kože, gastrointestinalne sluznice, kose i noktiju. U tragovima se izlučuje putem žuči i znoja, a 12-30 mg željeza gubi se prilikom normalnog menstrualnog krvarenja.

Poluvrijeme eliminacije oralnog i parenteralnog željeza iznosi 6 sati. Biološki poluvijek željezova(II) fumarata iznosi 12,9 sati.

Tijekom normalnog razdoblja dojenja u majčino mlijeko izlučuje se otprilike 0,25 mg/dan (0,15 do 0,3 mg) željeza.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Sadržaj kapsule:*

laktoza hidrat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev laurilsulfat  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica kapsule:*

želatina  
titanijev dioksid (E 171)  
boja Quinoline yellow (E104)  
boja Azorubin (E122)  
boja Patent blue (E131)  
boja Brilliant black (E151)

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

5 godina.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

30 (3x10) kapsula u PVC/PVDC/Al blisteru.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.

Slavonska avenija 6 A

10 000 Zagreb

Tel: +385 1 63 11 920

Fax: +385 1 63 11 922

e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-404682065

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 1994

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. srpnja 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24. studenoga 2020.