

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

REFERUM / РЕФЕРУМ 50 mg/5 ml, сируп
REFERUM / РЕФЕРУМ 100 mg/5 ml, сируп

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 лажичка (5 ml) сируп содржи 50 mg Fe (III) во облик на железо хидроксид полималтозен комплекс, помошни супстанции.

1 лажичка (5 ml) сируп содржи 100 mg Fe (III) во облик на железо хидроксид полималтозен комплекс, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Сируп

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Реферум сирупот е индициран кај деца и возрасни за:

- Лекување на латентен недостаток на железо.
- Лекување на анемија која е последица на недостаток на железо (манифестен недостаток на железо).
- Спречување на појава на недостаток на железо во бременост.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирањето и времетраењето на третменот зависат од степенот на недостатокот на железо.

Реферум сируп 50 mg/5 ml

Латентен недостаток на железо

Лекувањето трае приближно еден до два месеца

Доенчиња до 1 година: Реферум сирупот не се применува кај доенчиња до 1 година за лекување на латентен недостаток на железо, бидејќи не може да се постигне соодветна доза на лекот.

Деца од 1 до 12 години: Вообичаената доза изнесува 2,5-5 ml ($\frac{1}{2}$ -1 мерна лажичка) од Реферум сирупот на ден.



Handwritten signature in blue ink.

Деца над 12 години, возрасни и доилки: Вообичаената доза изнесува 5-10 ml (1-2 мерни лажички) од Реферум сирупот на ден.

Манифестен недостаток на железо

Вредноста на хемоглобинот се нормализира после три до пет месеци третман. За пополнување на резервите на железото во организмот, лекувањето треба да се продолжи уште неколку недели.

Доенчиња до 1 година: Почетната доза изнесува 2.5 ml ($\frac{1}{2}$ мерна лажичка) од Реферум сирупот на ден. Дозата постепено се зголемува до 5 ml (1 мерна лажичка) од Реферум сирупот на ден.

Деца од 1 до 12 години: Вообичаената доза изнесува 5-10 ml (1-2 мерни лажички) од Реферум сирупот на ден.

Деца над 12 години, возрасни и доилки: Вообичаената доза изнесува 10-30 ml (2-6 мерни лажички) од Реферум сирупот на ден.

Бремени жени

Латентен недостаток на железо и спречување на недостаток на железо

Вообичаената дневна доза изнесува 5-10 ml (1-2 мерни лажички) од Реферум сирупот.

Манифестен недостаток на железо

Бремените жени треба да земаат 20-30 ml (4-6 мерни лажички) од сирупот на ден, додека вредноста на хемоглобинот не се нормализира. Потоа, лекувањето треба да се продолжи со 10 ml (2 мерни лажички) од Реферум сирупот на ден, најмалку до крај на бременоста, заради пополнување на резервите на железо во организмот.

Реферум сируп 100 mg/5 ml

Латентен недостаток на железо

Лекувањето трае приближно еден до два месеца.

Доенчиња до 1 година: Реферум сирупот не се применува кај доенчиња до 1 година за лекување на латентен недостаток на железо, бидејќи не може да се постигне соодветна доза на лекот.

Деца од 1 до 12 години: Реферум сирупот не се применува кај деца до 12 години за лекување на латентен недостаток на железо, бидејќи не може да се постигне соодветна доза на лекот.

Деца над 12 години, возрасни и доилки: Вообичаената доза изнесува 2.5-5 ml ($\frac{1}{2}$ -1 мерна лажичка) од Реферум сирупот на ден.

Манифестен недостаток на железо

Вредноста на хемоглобинот се нормализира после три до пет месеци третман. За пополнување на резервите на железото во организмот, лекувањето треба да се продолжи уште неколку недели.



Доенчиња до 1 година: Реферум сирупот не се применува кај доенчиња до 1 година за лекување на манифестен недостаток на железо, бидејќи не може да се постигне соодветна доза на лекот.

Деца од 1 до 12 години: Вообичаената доза изнесува 2.5-5 ml ($\frac{1}{2}$ -1 мерна лажичка) од Реферум сирупот на ден.

Деца над 12 години, возрасни и доилки: Вообичаената доза изнесува 5-15 ml (1-3 мерни лажички) од Реферум сирупот на ден.

Бремени жени

Латентен недостаток на железо и спречување на недостаток на железо

Вообичаената дневна доза изнесува 2.5-5 ml ($\frac{1}{2}$ -1 мерна лажичка) од Реферум сирупот.

Манифестен недостаток на железо

Бремените жени треба да земаат 10-15 ml (2-3 мерни лажички) од сирупот на ден, додека вредноста на хемоглобинот не се нормализира. Потоа, лекувањето треба да се продолжи со 5 ml (1 мерна лажичка) од Реферум сирупот на ден, најмалку до крај на бременоста, заради пополнување на резервите на железо во организмот.

Дозирањето со Реферум сирупот е претставено во следните табели:

Реферум сируп 50 mg/5 ml	Манифестен недостаток на железо (дневна доза)	Латентен недостаток на железо (дневна доза)	Превенција на анемија (дневна доза)
Доенчиња до 1 година	2.5-5 ml (25-50 mg железо)	*	*
Деца од 1-12 години	5-10 ml (50-100 mg железо)	2.5-5 ml (25-50 mg железо)	*
Деца над 12 години, возрасни и доилки	10-30 ml (100-300 mg железо)	5-10 ml (50-100 mg железо)	*
Бремени жени	20-30 ml (200-300 mg железо)	10 ml (100 mg железо)	5-10 ml (50-100 mg железо)

Реферум сируп 100 mg/5 ml	Манифестен недостаток на железо (дневна доза)	Латентен недостаток на железо (дневна доза)	Превенција на анемија (дневна доза)
Доенчиња до 1 година	*	*	*
Деца од 1-12 години	2.5-5 ml (50-100 mg железо)	2.5-5 ml (25-50 mg железо)	*
Деца над 12 години, возрасни и доилки	5-15 ml (100-300 mg железо)	5-15 ml (50-100 mg железо)	*



Бремени жени	10-15 ml (200-300 mg железо)	5 ml (100 mg железо)	2.5-5 ml (50-100 mg железо)
--------------	---------------------------------	-------------------------	-----------------------------------

*Примената на сирупот не е можна, бидејќи не може да се постигне соодветна доза на лекот.

Начин на примена:

Дневната доза може да се земе одеднаш или да се подели на повеќе поединечни дози.

Реферум сирупот може да се меша со сокови од овошје или зеленчук или да се додаде во храната за доенчиња. Реферум сирупот треба да се испие во тек на оброк или веднаш после оброк. Лесното пребојување не влијае врз вкусот на сокот или храната на доенчето, ниту врз дејството на лекот.

Приложената мерна лажичка се користи за прецизно одредување на дозата на Реферум сирупот.

4.3.Контраиндикации

Примената на Реферум сирупот е контраиндицирана кај пациенти:

- преосетливи на активната состојка или на било која помошна состојка на лекот,
- со преголема количина на железо во организмот (пример кај хемохроматоза, хемосидероза),
- со нарушување во искористувањето на железото (пример кај анемија поради труење со олово, сидероакрестична анемија, таласемија),
- со анемија која не е последица на недосаток на железо (пример хемолитична анемија, мегалобласна анемија предизвикана од недостаток на витаминот B12).

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При примена на Реферум сирупот и други препарати на железо, столицата може да биде потемно пребоена, што не е од клиничко значење.

Инфекциите или малигните болести може да предизвикаат анемија. Бидејќи железото се искористува само после излекување на примарната болест, се советува да се процени односот на користа и ризикот од примената на лекот кај овие пациенти.

Експципиенси:

Реферум сирупот содржи сорбитол. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на фруктоза не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Клинички значајни интеракции со други лекови (на пример со тетрациклини, антациди кои содржат алуминиум, ацетилсалицилна киселина) и со состојките на храната, до сега не се забележани. Бидејќи, железото во сирупот е комплексно врзано, интеракции со состојките од храна (оксалатите, таниниот и друго) и со други лекови не се очекувани, иако не може да се исклучат. Меѓутоа, аскорбинската киселина има влијание врз зголемувањето на апсорпцијата на железо.



Реферум сирупот не влијае на хемокултниот тест (селективен за Hb) за откривање на окултни крварења, поради што, терапијата со железо (III) хидроксид полималтозниот комплекс не треба да се прекине.

Треба да се избегнува истовремена примена на парентерални и орални препарати на железо, поради значително намалување на апсорпцијата на орално применетото железо.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост:

Испитувањата на репродуктивната токсичност кај животните, не покажале опасност за плодот. Во контролирани испитувања во кои биле вклучени жени после првото тромесечје од бременоста, не биле забележани несакани дејства врз мајката и/или плодот. Не постојат податоци од клинички испитувања за примена на железо (III) хидроксид полималтозниот комплекс во првото тромесечје од бременоста.

Доење:

Мајчиното млеко кај луѓето природно содржи железо кое е врзано за лактоферин (глокопротеин во млекото). Не е позната количината на железо која од железо (III) хидроксид полималтозниот комплекс, се излучува во мајчиното млеко. Поради тоа, не е веројатно дека примената на овој лек предизвикува несакани дејства кај доенчето.

Како мерка на претпазливост, се препорачува Реферум сирупот во тек на бременост и доење да се зема само по препорака на лекар, после негова проценка на односот на користа и ризикот од лекувањето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење или за ракување со машини

Реферум сирупот не влијае врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Табеларен приказ на несакани дејства од клинички студии

Органски систем	Фреквенција		
	Многу често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)
Нарушувања на дигестивниот систем	променета боја на столицата ¹	дијареја мачнина опстипација абдоминална болка ²	повраќање обојување на забите гастритис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			исип јадеж
Нарушувања на			главоболка



нервниот систем			
-----------------	--	--	--

¹Променета боја на столицата во мета-анализи е пријавено со помала фреквенција, но генерално станува збор за многу добро познато несакано дејство. Затоа е вброено во многу чести несакани дејства на препаратите со железо

²Вклучува: болка во stomакот, диспепсија, епигастрична непријатност, абдоминална дистензија.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

До сега не се забележани случаи на интоксикација со железо или предозирање со Реферум сирупот, примарно поради неговата контролирана апсорпција и мала токсичност ($LD_{50} > 2000 \text{ mg Fe/kg}$ телесна тежина).

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови за лекување на анемија (антианемици); препарати на железо; тривалентно железо, орални препарати
АТС код: B03AB05

Железото се наоѓа во сите клетки на организмот и е од есенцијална важност за делување на ензимите одговорни за виталните функции. Со примена на препаратите на железо, се намалуваат пречките во еритропоезата предизвикани од недостаток на железо.

Јадрата на полинуклеарното железо III хидроксид, опкружени се со бројни нековалентно врзани полималтозни молекули, поради што вкупната молекулска маса е приближно 52 kDa. Тоа е доволно големо, за да дифузијата низ мембраната на слузницата е за околу 40 пати помала отколку во единица на железо II хексакомплексот. Комплексот на железо III хидроксид е стабилен и не ослободува големи количини на железо во физиолошки услови. Полинуклеарното јадро на железо (III) хидроксид со полималтоза има структура слична на јадрото на физиолошкиот протеин за складирање на железо, феритин. За разлика од железо II солите, железо III хидроксид полималтозниот комплекс нема прооксидативни својства. Осетливоста на липопротеините, пример VLDL и LDL на оксидација е намалена.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Комплексот на тровалентно железо се апсорбира со контролиран механизам. Во испитувања со радиоактивно обележана активна супстанција, утврдено е дека апсорпцијата на железо мерена како хемоглобин во еритроцитите, е обратно пропорционална со дозата (колку дозата е поголема, апсорпцијата е помала). Понеѓу односот на недостаток на железо и количината на апсорбирано железо, постои статистички негативна корелација (што е поголем недостатокот на железо, апсорпцијата е подобра). Апсорпцијата на железо е најголема во дуоденумот и јејунумот.

Дистрибуција

После примена, зголеменото ниво на железо во серумот не одговара на вкупната количина на апсорбираното железо, мерена во еритроцитите. Апсорбираното железо воглавно се складира во хепарот, каде се врзува за феритинот и се употребува за создавање на хемоглобин во коскената срж.

Елиминација

Железото кое не се апсорбира, се елиминира преку фецесот. Со лупење на епителните клетки на дигестивниот систем и кожата, преку потењето, по пат на жолчката и урината, се елиминира само околу 1 mg железо на ден.

Кај жените треба да се земе во предвид губењето на железо со менструацијата.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Во испитувањата на бели глупци и стаорци не можело да се одреди LD₅₀ за орално применета доза на железо III хидроксид полималтозен комплекс, до количина од 2000 mg железо/kg телесна тежина.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Сорбитол течен (некристализирачки) 70%, глицерол, метил парахидроксибензоат, пропилен парахидроксибензоат, натриум цикламат, арома лешник, прочистена вода.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со стаклено шише со 100 ml сируп од 50 mg/5 ml и пластична лажичка за дозирање.

Кутија со стаклено шише со 100 ml сируп од 100 mg/5 ml и пластична лажичка за дозирање.



6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на непотребните производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Сируп 50 mg/5 ml од 100 ml; 11-13550/2

Сируп 100 mg/5 ml од 100 ml; 11-13551/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Датум на I-во решение: 08.05.2007

Датум на I-ва обнова: 04.06.2012

Датум на II-ра обнова: 30.03.2017



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Февруари, 2022