

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

HEFEROL<sup>®</sup>/ХЕФЕРОЛ<sup>®</sup> 350 mg капсули, тврди.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 350 mg фери фумарат (еквивалентно на 115 mg елементарно железо).

Помошни супстанции со познато дејство: лактоза монохидрат и бои: Е 122 и Е 151.

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

\* Капсула, тврда

Капсулите Хеферол се тврди желатински капсули со големина N<sup>o</sup> 1, со мат жолтеникаво-бежово тело и со мат темнозелена капа. Капсулите се исполнети со црвеникавокафеав прашок со бели примеси.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Терапија и профилакса на железододефицирна анемија.

Железододефицилната анемија може да биде резултат на зголемено губење железо или на недоволно внесување железо, особено во случаи на зголемена потреба од железо како што се периодот на интензивен раст, адолесценција, пубертет, бременост, лактација.

#### 4.2 Дозирање и начин на примена

##### Дозирање

Возрасни и деца над 12 години:

Профилакса: една капсула дневно.

Терапија: една капсула двапати дневно.

**Постари пациенти:** доза за возрасни.

**Бремени жени во втор и во трет триместар:** доза за возрасни.

**Деца под 12 години:** не се препорачува. Овој лек не е наменет за лекување деца под 12-годишна возраст.



*Blm*

### **Времетраење на лекувањето**

Лекувањето трае од 6 до 12 недели. Лекувањето треба да се продолжи и по нормализирањето на крвната слика, како би се пополниле испразнетите депоа на железо во организмот. Давање препарати што содржат железо подолго од 6 месеци не се препорачува, освен кога причината за губење на железото перзистира и понатаму.

### **Начин на примена**

За перорална примена.

### **4.3 Контраиндикации**

Позната преосетливост на активната супстанција или на некои помошни состојки наведени во делот 6.1.

Пароксизмална ноќна хемоглобинурија.

Хемохроматоза.

Хемосидероза.

Активен пептичен улкус.

Повторувани трансфузии на крв.

Регионален ентеритис и улцеративен колитис.

Сите анемии што не се предизвикани од недостиг на железо (хемолитичка анемија, апластична анемија или таласемија).

Хемоглобинопатии.

Истовремена употреба со парентерално железо.

### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост**

Кај некои пациенти по гастректомија се појавува слаба апсорпција на железото.

Со особена претпазливост треба да се дава кај пациентите со историја на пептичен улкус.

Времетраењето на терапијата кај некомплицирани железодифицитна анемија не треба да биде подолго од 6 месеци (или 3 месеци по подобрување на анемијата).

Бидејќи анемијата којашто се должи на комбиниран недостиг на железо и на витамин B12 или на фолна киселина може да биде тип микроцитна анемија, пациентите со микроцитна анемија резистентни на терапија со железо потребно е да се испитаат за недостиг на витамин B12 или на фолна киселина.

Кај машките лица потребно е внимателно испитување на причината за недостиг на железо бидејќи тоа претставува основа за примарното лекување.

Со цел да се избегне проблемот со опстипација, лекот треба да се зема со многу течности.

Доколку лекот предизвикува желудочни тегоби, треба да се зема заедно со храна.

Препаратите што содржат железо го обојуваат изметот црно, што може да интерферира со тестовите за откривање окултни крвавења во изметот.

Лекот Хеферол содржи железо. Лекот треба да се чува на места недостапни за децата, бидејќи предозирањето може да биде фатално.



Хеферол содржи лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми како што се неподносливост на галактоза, целосен недостиг на лактаза или гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, поради што може да се каже дека всушност е без натриум.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Протеинската храна што содржи аминокиселина цистеин и аскорбинска киселина ја зголемува ресорпцијата на железото.

Железото ја намалува ресорпцијата на пенициламин, бифосфонати, ципрофлоксацин, ентакапоне, леводопа, левотироксин (тироксин), моксифлоксацин, микофенолат, норфлоксацин, офлоксацин, цинк. Тие треба да се земаат со 2 часа растојание.

Ако лекот Хеферол се даде заедно со тетрациклин, се намалува ресорпцијата и на железото и на антибиотикот.

Апсорпцијата на перорално внесеното железо може да биде намалена при истовремена употреба со антациди, соли на калциум, соли на магнезиум (како магнезиум трисиликат), цинк и со триентин. Можна е инхибиција на ресорпцијата на железото ако се зема заедно со холестирамин, цинк, кафе, чај, јајца, млеко и млечни производи.

Хлорамфениколот го одложува клиренсот на железото во плазмата, вградувањето на железото во црвените крвни зрнца и се меша во еритропоезата.

Треба да се избегнува истовремената употреба на железо со димеркапрол.

Пероралното железо го антагонизира хипотензивното дејство на метилдопа.

#### **4.6 Бременост и лактација**

Не се потребни посебни предупредувања. Лекот Хеферол е индициран при недостиг на железо во текот на бременоста и на доењето (видете го делот 4.2.).

Примената на лекови за време на првиот триместар од бременоста бара внимателно проценување на потенцијалните ризици и на користа за мајката и не треба да се применуваат ако не се неопходно потребни. За вториот и за третиот триместар од бременоста, терапијата со железо може да биде воведена, но, секако, по препорака на доктор.

Бремените жени треба да земаат и фолна киселина.

#### **4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини**

Лекот не влијае на способноста за возење и за ракување со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

Несаканите дејства се класифицирани по системската класификација MedDRA.



### Гастроинтестинални нарушувања

Најчести несакани дејства се нарушувања на гастроинтестиналниот тракт: болки во епигастриумот, гадење, повраќање, дијареја, метален вкус во устата, анорексија, црно обоен измет. Оралните формулации на железо, особено формулациите со продолжено ослободување може да ја влошат дијарејата кај пациенти со воспалителна болест на цревата; потребна е особена претпазливост кај пациентите со цревни стриктури и со дивертикуларна болест. Оралните облици на железо може да предизвикаат опстипација, особено кај постари пациенти и понекогаш може да доведат до застој на фекалната маса. Долготрајната терапија може да доведе до хемосидероза.

### Нарушувања на имунолошкиот систем

Алергиска реакција.

### Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

## 4.9 Предозирање

Симптоми:

Ингестија на 20 mg/kg елементарно железо е потенцијално токсично, а на 200 – 250 mg/kg е потенцијално фатално. Ниту една метода за проценување не е целосно задоволителна – клиничката слика како и лабораториските наоди треба да се земат во предвид. Концентрацијата на железото во серумот, земено 4 часа по ингестијата, е најдобрата лабораториска мерка којашто зборува за тежината на предозирањето.

| Железо во серумот             | Сериозност         |
|-------------------------------|--------------------|
| < 3 mg/l (55 micromol/l)      | Блага токсичност   |
| 3-5 mg/l (55 – 90 micromol/l) | Умерена токсичност |
| > 5 mg/l (90 micromol/l)      | Тешка токсичност   |

Раните знаци и симптоми се: мачнина, повраќање, стомачна болка и дијареја. Повратената маса и изметот може да бидат сиви до црни. Кај полесните случаи почетните знаци се подобруваат, но кај потешките случаи се појавуваат знаци на хипоперфузија (ладна периферија и хипотензија), метаболична ацидоза и на системска токсичност. Кај тешките случаи може повторно да се појави повраќање и гастроинтестинално крвавење, по 12 часа од ингестијата. Појавата на шок може да биде како резултат на хиповолемијата или на директната кардиотоксичност. Доказ за хепатоцелуларна некроза во оваа фаза е појавата на жолтица, крвавење, хипогликемија, енцефалопатија и на метаболичка ацидоза со недостиг на позитивни анјони. Слабата ткивна перфузија може да доведе до ренално оштетување. Ретко, лузните во желудникот може да доведат до опструкција или до стеноза на пилорус (поединечно или во комбинација) и може да доведат до делумна или до комплетна опструкција на цревата 2 – 5 недели по ингестијата.

Третман:

Супортивните и симптоматските мерки опфаќаат обезбедување просодни дишни патишта, следење на срцевиот ритам и на крвниот притисок и исфрлање на урината,



воспоставување ИВ пристап и обезбедување доволно течности за адекватна хидратација. Може да се разгледа и можноста за потполно испирање на цревото. Ако е упорна метаболичната ацидоза и покрај корекцијата на хипоксијата и адекватното надоместување на течностите, може да се примени натриум бикарбонат во почетна доза од 50 mmol и по потреба да се повтори (за возрастни водејќи се според следењето на гасовите во артериската крв – целта е да се постигне рН од 7,4). Треба да се разгледа и можноста за примена на десфериоксамин ако пациентот има и други симптоми освен мачнина, ако концентрациите на железото во серумот се меѓу 3 – 5 mg/l (55 – 90 micromol/l) и ако уште растат. Хемодијализата не го отстранува железото, но како супортивна мерка треба да се разгледа при ренална инсуфициенција кога ќе помогне за отстранување на комплексот меѓу железото и десфериоксаминот.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антианемици – орален препарат на двовалентно железо. АТЦ-код: B03AA02.

Хеферол содржи висок процент на елементарно железо во форма на фери фумарат. Железото претставува еден од најважните биокатализатори во организмот. Железото е есенцијална нутритивна супстанција којашто е неопходна во процесот на еритропоезата и е главен составен дел на хемоглобинот, миоглобинот и на некои ензими. Неговиот дефицит доведува до појава на микроцитна хипохромна анемија.

Хемоглобинот го транспортира кислородот апсорбиран од воздухот во белодробнието до сите ткива и органи во организмот. Кога има премалку хемоглобин, функцијата на ткивата е сиромашна и тоа е особено важно за мускулите и за мозокот. Адекватно ниво на хемоглобин е главно неопходно во текот на бременоста за да може фетусот добро да се развие, бидејќи во спротивно новороденчето ќе биде со мала телесна тежина по раѓањето и лесно може да постане потхрането.

Капсуларната форма овозможува заштита на забите, а преку брзото минување низ желудникот се превенира појавата на несакани дејства коишто се појавуваат како резултат на иритирачкото дејство на железото врз гастричната мукоза. Во интестинумот железото лесно се ослободува, придружено со симултана интестинална апсорпција.

### 5.2 Фармакокинетски својства

#### *Апсорпција*

Железото главно се апсорбира во дуоденумот и во јејунумот преку активен транспорт. Кај здрави лица се апсорбира само 5 – 10 % од количеството железо коешто се внесува со храната, кај лица со дефицит на железо се ресорбира 10 – 30 % од железото коешто се внесува со храната. Кај лицата со дефицит на железо може да се ресорбира и до 60 % од внесеното железо во форма на неоргански соли, а кај тешки анемии и до 90 %.

Железото во најголем дел се апсорбира во дуоденумот и во горните делови од тенкото црево главно со активен транспорт во клетките на цревната слузница. При давање големи количества железо, железото не може да се ресорбира преку дифузија и затоа може да дојде до таканаречено пробивање на мукозниот блок. Во клетките на цревото



железото се врзува за апоферитинот и формира феритин. Од овие клетки преоѓа во циркулацијата врзан за транспортниот протеин трансферин.

Феро фумарат скоро потполно се ресорбира во дигестивниот тракт. Максималните концентрации на феро фумаратот се постигнуваат 4 сати по ингестијата.

Солите на железото обично се земаат на празен желудник, бидејќи нивното земање со храна може да ја намали ресорпцијата.

Ресорпцијата на железото ја инхибираат: фитичната киселина (се наоѓа во нерафинирани житарки и во соја); полифенолите (чај, кафе, какао, билни чаеви, црвено вино), хидролизабилните танини на чајот (тие се најмоќните инхибитори); калциумот (во органски компоненти или во млечни продукти); некои продукти (соја, албумин во јајцето, казеин); хелатите со некои лекови (тетрациклини, антациди) – видете го делот 4.5.

Апсорпцијата на железото ја зголемуваат протеините што содржат цистеин (мускулните ткива), алкохолот и аскорбинската киселина.

Витаминот А и бета-каротенот формираат комплекс со железото од феро фумаратот при што го држат растворен во луменот на цревата и го спречуваат инхибиторниот ефект на фитатите и на полифенолите. Присуството на витамин А ја зголемува за 1,8 до 3 пати ресорпцијата од пченичното, оризовото и од пченкарното брашно, додека бета-каротенот ја зголемува за 3 пати ресорпцијата на железото од сите житарки.

Присуството на ЕДТА, исто така, ја зголемува ресорпцијата на железото од феро фумаратот.

#### *Дистрибуција*

Трансферинот во организмот се наоѓа 1/3 врзан за железото, а 2/3 слободен. Во физиолошки услови во циркулацијата нема слободно железо. За трансферин врзано железото се дистрибуира во ткивата на организмот. Во најголем дел влегува во хемоглобинот, а потоа во другите структури.

Се складира во форма на феритин и хемосидерин како извор за потребите на организмот. Се депонира во макрофагите, во хепарот, лиенот и во коскената срж. Феритинот се наоѓа во клетките на цревната слузница и во плазмата. Со активен транспорт преку носачи ја минува плацентарната бариера.

#### *Метаболизам*

Најголем дел од железото добиено со разградување на хемоглобинот повторно се употребува во организмот.

#### *Елиминација*

Дневно се губат 0,5 до 2 mg железо и тоа примарно преку десквамација на клетките од кожата, слузницата на гастроинтестиналниот тракт, косата и од ноктите. Железото во траги се екскретира преку жолчката и преку потта. Со нормален менструален циклус се губат 12 – 30 mg железо.

Полуживотот на елиминација на оралното и на парентералното железо изнесува 6 часа. Биолошкиот полуживот на феро фумаратот изнесува 12,9 часа. Железото се екскретира во мајчиното млеко приближно 0,25 mg/ден (0,15 до 0,3 mg/ден) за време на нормалниот лактационен период.



### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци базирани на конвенционалните испитувања на фармакологијата за безбедност на лекот, токсичност со повторувани дози, генотоксичност, канцерогеност и токсичност врз репродукцијата не покажале посебна опасност за луѓето.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на помошни супстанции:

- лактоза, монохидрат;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- натриум лаурил сулфат;
- магнезиум стеарат.

*Состав на капсулната обвивка:*

- желатин;
- титан диоксид (E 171);
- боја кинолин жолта (E 104);
- боја азорубин (E 122);
- боја сина (E 131)
- боја црна (E 151).

### 6.2 Инкомпатибилност

Не е апликативно.

### 6.3 Рок на употреба

Пет (5) години.

### 6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува на температура под 30 °C.  
Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

### 6.5 Изглед и содржина на пакувањето

Капсулите се спакувани во блистери (PVC/PVDC/Al фолии). Секој блистер содржи 10 капсули. Кутијата содржи 30 капсули (3-три блистери) и упатство за корисникот.

### 6.6 Упатство за употреба и ракување и посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања за отстранување на лекот.

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



**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: + 389 2 31 04 000

факс: + 389 2 31 04 021

[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

**8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

**9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА**

**10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Април 2020 г.

