

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### HEFEROL

350 mg kapsula, tvrda  
*gvožđe (II) - fumarat*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 350 mg gvožđe(II)-fumarata (što odgovara 115 mg elementarnog gvožđa).

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

- laktoza, monohidrat,
- boja azorubin (E 122),
- boja brilijant-crna (E 151).

Za puni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

\* kapsula, tvrda.

Tvrde, mat, želatinske kapsule sa tamnozelenom kapom i tijelom bež do žućkaste boje, ispunjene crvenobraonkastim praškom prošaranim bijelim česticama.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa anemije izazvane deficijencijom gvožđa koja se može pojaviti kao rezultat povećanog gubitka gvožđa ili nedovoljnog unosa gvožđa, naročito u slučajevima kada postoji potreba za povećanim unosom gvožđa kao što je period intenzivnog rasta, adolescencije, puberteta, trudnoće ili dojenja.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Odrasli i djeca starija od 12 godina:

Profilaksa: jedna kapsula dnevno.

Terapija: jedna kapsula dva puta dnevno.

Djeca mlađa od 12 godina: ne preporučuje se. Heferol kapsule nisu prikladan farmaceutski oblik za primjenu kod djece mlađe od 12 godina.

Stariji pacijenti: doza za odrasle.

Trudnice u drugom i trećem trimestru: doza za odrasle.

##### **Trajanje terapije**

Terapija traje od šest do 12 sedmica. Lijek se treba uzimati čak i nakon normalizovanja krvne slike radi popunjavanja depoa gvožđa u organizmu. Davanje preparata gvožđa duže od šest mjeseci ne preporučuje se osim kada uzrok gubitka gvožđa perzistira i dalje.

## Način primjene

Za oralnu primjenu.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1,
- paroksizmalna noćna hemoglobinurija,
- hemohromatoza,
- hemosideroza,
- svi tipovi anemija koji nisu gvožđe deficitni (hemolitička, aplastična, talasemija),
- hemoglobinopatije,
- aktivni peptički ulkus,
- regionalni enteritis i ulcerozni kolitis,
- ponavljane transfuzije krvi i
- istovremena primjena sa parenteralnim gvožđem.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

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

Poseban oprez potreban je kod pacijenata koji u anamnezi imaju peptički ulkus.

Trajanje terapije nekomplikovanih anemija uzrokovanih deficijencijom gvožđa ne treba biti duže od 6 mjeseci (ili 3 mjeseca nakon što se postigne korekcija anemije).

Radi izbjegavanja problema opstipacije, lijek se treba uzimati s puno tekućine.

Ukoliko lijek nadražuje želudac, treba ga uzimati zajedno sa hranom.

Kod nekih pacijenata pojavljuje se slaba apsorpcija gvožđa nakon gastrektomije.

Anemija koja se javlja zbog nedostatka gvožđa u kombinaciji sa vitaminom B12 ili folnom kiselinom može biti mikrocitna vrsta anemije. Kod pacijenata sa mikrocitnom anemijom koji ne reaguju na terapiju gvožđa potrebno je istražiti nedostatak vitamina B12 ili folne kisleine.

Manjak gvožđa kod muških pacijenta zahtjeva pažljivo istraživanje kako bi se utvrdio njegov uzrok koji je osnova primarnog liječenja.

Pri korištenju preparata gvožđa, stolica može biti crne boje, što može interferirati sa testovima za otkrivanje okultnih krvarenja u stolici.

Lijek Heferol sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Tvrda želatinska kapsula sadrži boje azorubin (E122) i brilijant-crnu (E151) koje mogu prouzrokovati alergijski tip reakcija.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Proteinska hrana bogata aminokiselinom cistein i askorbinska kiselina povećavaju apsorpciju gvožđa.

Apsorpcija gvožđa od digestivnog trakta može biti smanjena pri istovremenoj primjeni s antacidima, preparatima koji sadrže kalcijum-karbonate, fosfate, citrate ili oksalate, magnezijumove soli (kao što je magnezijum silikat), trientin, holestiramin i cink, kafu, čaj, jaja, mlijeko i mliječne proizvode.

Soli gvožđa smanjuju resorpciju antibiotika iz grupe hinolona (ciprofloksacin, ofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin), levodopu, karbidopu, metildopu, entakapon, bifosfonate, levotiroksin (tiroksin), mikofenolat, penicilamin i cink, zbog čega ove lijekove treba uzimati dva sata prije ili poslije uzimanja lijeka Heferol.

Soli gvožđa smanjuju resorpciju tetraciklina, a isto tako apsorpcija oralnog gvožđa je smanjena zbog tetraciklina i zbog toga ovu kombinaciju treba izbjegavati.

Odgovor na terapiju solima gvožđa može biti odgođen kod pacijenata koji istovremeno uzimaju hloramfenikol.

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu sa dimerkaprolom.

Preparati gvožđa za oralnu primjenu antagoniziraju hipotenzivni efekat metildope.

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

##### Trudnoća

Nisu potrebna upozorenja u toku trudnoće. Lijek Heferol je indikovano pri nedostatku gvožđa tokom trudnoće i dojenja (pogledati dijelove 4.1 i 4.2).

Primjena lijekova tokom prvog trimestra trudnoće zahtijeva pažljivu procjenu potencijalnih rizika u odnosu na korist i ne smije se primijeniti ako nisu neophodni. Za ostatak trudnoće, terapija gvožđem može biti indikovana, ali uz preporuku ljekara.

Trudnice bi trebale uzimati i folnu kiselinu.

##### Dojenje

Nisu zabilježene neželjena djelovanja kod dojenčadi čije su majke uzimale fero fumarat tokom dojenja. Fero fumarat se može primjenjivati tokom dojenja, ako je to klinički indikovano.

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Heferol ne utiče na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### **4.8 Neželjena djelovanja**

Neželjena djelovanja su kategorisana prema MedDRA konvenciji učestalosti i prema organskim sistemima.

##### Gastrointestinalni poremećaji

Najčešća neželjena djelovanja u toku terapije sa gvožđem su poremećaji gastrointestinalnog trakta, kao epigastrična bol, nauzeja, povraćanje, dijareja, žgaravica, metalni ukus u ustima, anoreksija, tamna boja stolice. Gvožđe uzeto oralnim putem, posebno preparati sa modifikovanim oslobađanjem, mogu pogoršati dijareju kod pacijenata sa upalnom bolešću crijeva; oprez je potreban i kod pacijenata sa crijevnim preprekama i divertikularnim bolestima. Preparati gvožđa uzeti oralno mogu biti opstipativni, naročito kod starijih pacijenata i povremeno dovode do fekalnog zastoja. Dugotrajna terapija može izazvati hemosiderozu.

##### Poremećaji imunološkog sistema

Alergijska reakcija.

##### Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

- posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

##### Simptomi

Ingestija elementarnog gvožđa 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. Nivoi serumskog gvožđa 4 sata nakon ingestije su najbolji laboratorijski pokazatelj težine predoziranja.

Serumsko gvožđe	Stepen 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 gvožđem 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 ponovljanja povraćanja i krvarenja iz probavnog trakta, i do 12 sati nakon ingestije. Šok može biti posljedica hipovolemije ili direktne kardiotoksičnosti.

U ovoj fazi mogu se pojaviti znakovi hepatocelularne nekroze koja se karakteriše 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 kod pacijenta razvili simptomi i znakovi predoziranja (osim mučnine), ili su koncentracije serumskog željeza između 3-5 mg/l (55-90 µmol/l) i dalje rastu. Željezo se ne može ukloniti hemodijalizom, ali se može razmotriti njezinu primjenu kao potpurnu mjeru u slučaju akutnog zatajenja bubrega, jer će se na taj način ubrzati eliminacija kompleksa deferoksamina i željeza.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

*Farmakoterapijska grupa:* antianemik, oralni preparat divalentnog gvožđa  
*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC):* B03AA02

Lijek Heferol sadrži visoki procenat elementarnog gvožđa u obliku fero-fumarata.

Gvožđe je jedan od najvažnijih biokatalizatora u organizmu gvožđa. Gvožđe je esencijalna nutritivna supstanca koja je neophodna u procesu eritropoeze i glavni sastavni dio hemoglobina, mioglobina i nekih enzima. Njegov deficit dovodi do pojave mikrocitne, hipohromne anemije.

Hemoglobin prenosi kiseonik, apsorbovan iz vazduha u plućima, do svih tkiva i organa u organizmu. U slučaju deficita hemoglobina, funkcija tkiva je smanjena i to je posebno važno za mišiće i mozak. Adekvatni nivo hemoglobina je uglavnom neophodan tokom trudnoće da bi se fetus mogao pravilno razviti; inače novorođenče ima malu tjelesnu težinu nakon rođenja i lako postane neuhranjeno.

Kapsularni oblik obezbjeđuje zaštitu zuba, a preko njegove brze pasaže kroz želudac sprečava se javljanje neželjenih dejstava, što se inače javlja kao rezultat iritirajućeg djelovanja gvožđa na gastričnu mukozu. U intestinumu, gvožđe se lako oslobađa pridruženo sa simultanom intestinalnom apsorpcijom.

### 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

#### *Apsorpcija*

Gvožđe se uglavnom apsorbuje u duodenumu i u jejunumu preko aktivnog transporta. Kod zdravih lica resorbuje se samo 5% do 10% količine gvožđa koje se unosi hranom, a kod lica sa deficitom gvožđa resorbuje se 10% do 30% gvožđa koje se unosi hranom. Kod lica sa deficitom gvožđa može se resorbovati i do 60% unesenog gvožđa u obliku neorganskih soli, a kod teških anemija i do 90%.

Gvožđe se najvećim dijelom resorbuje u duodenumu i gornjim dijelovima tankog crijeva, uglavnom aktivnim transportom u ćelijama sluznice crijeva. Davanjem većih količina gvožđa, gvožđe se ne može resorbovati pomoću difuzije i zbog toga dolazi do takozvanog „probijanja mukoznog bloka”. U ćelijama crijeva gvožđe se veže za apoferitin i formira feritin. Iz ovih ćelija prelazi u cirkulaciju vezan za transportni protein transferin.

Ferofumarat se skoro potpuno resorbuje u digestivnom sistemu. Maksimalne koncentracije ferofumarata postižu se nakon četiri sata poslije ingestije.

Soli gvožđa obično se uzimaju na prazan želudac jer njihovo uzimanje sa hranom može da smanji resorpciju.

Glavna hrana koja inhibira apsorpciju gvožđa su fito kiseline (nalazi se u nerafinisanim žitaricama, soji); polifenoli (čaj, kafa, kakao, biljni čajevi, crveno vino), hidrolizirajući tanini čaja su najmoćniji inhibitori; kalcijum - u organskim komponentama ili mliječnim produktima; određeni proteini (soja, albumin jaja i kazein), lijekovi koji grade helati (tetraciklini, antacidi).

Glavni sastojci ishrane koji povećavaju apsorpciju gvožđa su mišićna tkiva (proteini koje sadrže cistein), alkohol i askorbinska kiselina.

Vitamin A i beta-karoten formiraju kompleks sa gvožđem iz ferofumarata čime ga drže rastvorljivim u lumenu crijeva i sprečavaju inhibični efekat fito kiselina i polifenola. Prisustvo vitamina A iz pšeničnog, pirinčanog i kukuruznog brašna povećava resorpciju za 1,8 do 3 puta, dok beta-karoten od svih tipova žitarica povećava resorpciju gvožđa za tri puta. Prisustvo EDTA isto tako povećava resorpciju gvožđa iz ferofumarata.

#### *Raspodjela*

1/3 gvožđa se normalno u organizmu vezuje za transferin, a 2/3 je u slobodnom obliku. U fiziološkim uslovima u cirkulaciji nema slobodnog gvožđa. Za transferin vezano gvožđe se distribuira u tkiva organizma. Najvećim dijelom ulazi u hemoglobin, a onda u druge strukture.

Pohranjen je u obliku feritina i hemosiderina kao izvor za potrebe organizma. Deponuju se u makrofagima jetre, slezine i koštane srži. Feritin se nalazi u ćelijama crijevne sluznice i u plazmi.

Gvožđe prelazi placentalnu barijeru aktivnim transportom preko nosača.

#### *Biotransformacija*

Najveći dio gvožđa dobijenog razgradnjom hemoglobina ponovo se upotrebljava u organizmu.

#### *Eliminacija*

Dnevno se gubi 0,5 mg do 2 mg gvožđa i to primarno preko deskvamacije ćelija kože, sluznice gastrointestinalnog trakta, kose i noktiju. Gvožđe se u tragovima ekskretira preko zubi i znoja. Normalnim menstrualnim ciklusom gubi se 12 mg do 30 mg gvožđa.

Eliminacioni poluživot oralnog i parenteralnog gvožđa je šest sati.

Biološki poluživot ferofumarata je 12,9 sati.

Gvožđe se ekskretira u majčinom mlijeku približno 0,25 mg/na dan (0,15 mg/na dan do 0,3 mg/na dan) za vrijeme normalnog laktacionog perioda.

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

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Natrijum-laurilsulfat;  
Magnezijum-stearat;

#### *Sastav želatinske kapsule*

- želatin;
- titan-dioksid (E171);
- boja kinolin-žuta (E104);
- boja azorubin (E122);
- boja patent-plava (E131)
- boja brilijant-crna (E151).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

Pet (5) godina.

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

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 30 kapsula (3 blistera), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje  
bul. Aleksandar Makedonski br. 12,  
1000 Skopje,  
Republika Severna Makedonija

##### **Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje  
bul. Aleksandar Makedonski br.12,  
1000 Skopje,  
Republika Severna Makedonija

##### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo  
Isevića sokak 6, Sarajevo,  
Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-6387/21 od 30.08.2022.

#### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

30.08.2022.