

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

REFERUM

50 mg/5ml sirup

gvožđe (III) hidroksid polimaltozni kompleks (dekstriferon)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml sirupa sadrži:

Aktivna supstanca: 50 mg gvožđa (III), u obliku gvožđe (III) - hidroksid polimaltoznog kompleksa (dekstriferon).

Pomoćne supstance: sorbitol, metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat.

Za potpunu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sirup REFERUM je namijenjen u djece i odraslih za:

- Liječenje latentnog nedostatka gvožđa
- Liječenje anemije koja je posljedica nedostatka gvožđa (manifestni manjak gvožđa)
- Sprječavanje pojave nedostatka gvožđa u trudnoći

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje i trajanje liječenja zavise od stepena nedostatka gvožđa.

Latentni nedostatak gvožđa

Liječenje traje približno jedan do dva mjeseca.

Dojenčad do prve godine života

Primjena sirupa nije moguća jer se ne može postići odgovarajuća doza lijeka.

Djeca od 1 do 12 godina

Uobičajena doza iznosi od 2,5 ml do 5 ml sirupa na dan.

Djeca starija od 12 godina, odrasli i dojilje

Uobičajena doza iznosi od 5 ml do 10 ml sirupa na dan.

Manifestni nedostatak gvožđa

Vrijednost hemoglobina normalizuje se nakon tri do pet mjeseci liječenja. Za popunjavanje depoa gvožđa, liječenje treba nastaviti još nekoliko sedmica.

Dojenčad do prve godine života

Početna doza iznosi 2,5 ml sirupa na dan. Doza se postepeno povećava do 5 ml sirupa na dan.

Djeca od 1 do 12 godina

Uobičajena doza iznosi od 5 ml do 10 ml sirupa na dan.

Djeca starija od 12 godina, odrasli i dojilje

Uobičajena doza iznosi od 10 ml do 30 ml sirupa na dan.

Trudnice

Latentni nedostatak gvožđa i sprječavanje nedostatka gvožđa

Uobičajena dnevna doza je 5 ml do 10 ml sirupa.

Manifestni nedostatak gvožđa

Trudnice treba da uzimaju 20 ml - 30 ml sirupa na dan, dok se vrijednost hemoglobina ne normalizuje.

Zatim, liječenje treba nastaviti sa 10 ml sirupa na dan, najmanje do kraja trudnoće, kako bi se popunili depoi

gvožđa u organizmu.

Dnevno doziranje sirupa Referum 50 mg/5 ml za liječenje i sprječavanje nedostatka gvožđa:

	manifestni nedostatak gvožđa	latentni nedostatak gvožđa	profilaksa
Dojenčad (do 1. godine)	2,5 - 5 ml (25 - 50 mg gvožđa)	-*	-*
djeca (1-12 godina)	5 - 10 ml (50 - 100 mg gvožđa)	2,5 - 5 ml (25 - 50 mg gvožđa)	-*
djeca (>12 godina), odrasli, dojilje	10 - 30 ml (100 - 300 mg gvožđa)	5 - 10 ml (50 - 100 mg gvožđa)	-*
trudnice	20 - 30 ml (200 - 300 mg gvožđa)	10 ml (100 mg gvožđa)	5 - 10 ml (50 - 100 mg gvožđa)

* primjena sirupa nije moguća, jer se ne može postići odgovarajuća doza lijeka.

Način primjene

Dnevna doza se može uzeti odjednom ili podijeliti na više doza.

Sirup može da se miješa sa sokovima od voća i povrća ili doda hrani za dojenčad. Sirup treba popiti u toku ili odmah nakon obroka.

Blaga promjena boje soka ili hrane ne utiče na njihov ukus niti djelotvornost lijeka. Priložena mjerna kašičica se koristi za precizno određivanje doze sirupa.

4.3. Kontraindikacije

Primjena sirupa REFERUM je kontraindikovana kod pacijenata:

- preosjetljivih na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka;
- sa prevelikom količinom gvožđa u organizmu (npr. kod hemohromatoze i hemosideroze)
- sa poremećajem iskorištavanja gvožđa (npr. anemija usljed trovanja olovom, sideroakrestična anemija, talasemija);
- sa anemijom koja nije posljedica nedostatka gvožđa (npr. hemolitička anemija, megaloblasna anemija uzrokovana nedostatkom vitamina B12).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod primjene sirupa REFERUM i drugih preparata gvožđa, stolica može biti tamnije boje, što nije klinički značajno. Infekcije ili maligne bolesti mogu uzrokovati anemiju. Obzirom na to da se gvožđe može koristiti samo nakon izlječenja primarne bolesti, savjetuje se procijenjena omjera koristi i rizika njegove primjene kod ovih pacijenata.

Važne informacije o pomoćnim supstancama

Sirup sadrži sorbitol. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Klinički značajne interakcije sa drugim lijekovima (npr. tetraciklini, antacidi koji sadrže aluminijum, acetilsalicilna kiselina) i sastojcima hrane do sada nisu uočene.

Gvožđe je kompleksno vezano, zbog čega su interakcije sa sastojcima hrane (oksalati, tanin i dr.) i drugim lijekovima nisu vjerovatne, iako se ne mogu isključiti. Askorbinska kiselina, međutim, ima uticaj na povećanje apsorpcije gvožđa.

Ne utiče na hemookularni test (selektivan za Hb) za otkrivanje okultnih krvarenja, zbog čega liječenje kompleksom gvožđe (III) hidroksid sa polimaltozom ne treba prekidati.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu parenteralnih i oralnih preparata gvožđa, zbog značajno smanjene resorpcije oralno primijenjenog gvožđa.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod životinja nisu pokazala opasnost za plod. U kontrolisanim ispitivanjima u kojima su bile uključene žene nakon prvog tromjesečja trudnoće nisu zabilježeni neželjeni efekti na majku i/ili plod. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni kompleksa gvožđe (III) hidroksida sa polimaltozom tokom prvog tromjesečja.

Dojenje

Majčino mlijeko kod ljudi prirodno sadrži gvožđe koje je vezano za laktoferin (glukoprotein u mlijeku). Iz kompleksa gvožđe (III) hidroksida sa polimaltozom u mlijeko se izlučuje neznatna količina gvožđa, zbog čega nije vjerovatno da primjena ovog lijeka uzrokuje neželjene efekte kod dojenčadi.

Kao mjera opreza sirup u toku trudnoće i dojenja treba uzimati samo po preporuci ljekara nakon njegove procjene odnosa koristi i rizika lječenja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Tabelarni prikaz neželjenih dejstva iz kliničkih ispitivanja

Učestalost				
Organski sistem	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 i <1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (<1/1000)
Gastrointestinalni poremećaji	promijenjena boja stolice ¹	proliv mučnina opstipacija abdominalni bol ²	povraćanje obojenje zuba gastritis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip svrab	
Poremećaji nervog sistema			glavobolja	

¹promijenjena boja stolice prijavljena je s manjom učestalošću u meta analizama, ali radi se o vrlo dobro poznatom neželjenom dejstvu i zato se ubraja u vrlo česta neželjena dejstva preparata gvožđa

²uključuje: bol u stomaku, dispepsiju, epigastričnu nelagodu, abdominalnu distenziju

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju

na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: 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)

4.9. Predoziranje

Do sada nisu zabilježeni slučajevi intoksikacije gvožđem ili predoziranje lijekom Referum, primarno zbog njegove kontrolisane resorpcije i male toksičnosti ($LD_{50} > 2000$ mg Fe/kg tjelesne mase).

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antianemici, preparati gvožđa, oralni preparati trovalentnog gvožđa, gvožđe (III) - hidroksid polimaltozni kompleks;

ATC kod: B03AB05

Gvožđe se nalazi u svim ćelijama organizma i od esencijalne je važnosti za dejstvo enzima odgovornih za vitalne funkcije. Primjenom preparata gvožđa smanjuju se smetnje eritropoeze uzrokovane manjkom gvožđa.

Jezgro polinuklearnog gvožđa (III) hidroksida okruženo je brojnim nekovalentno vezanim polimaltoznim molekulama, zbog čega je ukupna molekulaska masa približno M_w 50 kD. Dovoljno je veliko pa je difuzija kroz membranu sluznice oko 40 puta manja nego u jedinici gvožđe (II) heksakompleksa. Kompleks gvožđe (III) hidroksida je stabilan; joni gvožđa se u fiziološkim uslovima ne oslobađaju. Gvožđe je u polinuklearnom jezgru vezano za slične strukture kao u fiziološkom feritinu. Za razliku od dvovalentnih soli gvožđa, gvožđe (III) hidroksid kompleks sa polimaltozom nema svojstvo da oksidiše. Osjetljivost lipoproteina, npr. VLDL i LDL, na oksidaciju je smanjena.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Kompleks trovalentnog gvožđa apsorbuje se kontrolisanim mehanizmom. U ispitivanjima sa radioaktivno obilježene aktivne supstance utvrđeno je da je apsorpcija gvožđa, mjerena kao hemoglobin u eritrocitima, obrnuto proporcionalna sa dozom (što je doza veća, manja je apsorpcija). Između odnosa nedostatka gvožđa i količine resorbovanog gvožđa postoji statistički negativna korelacija (što je veći nedostatak gvožđa, bolja je apsorpcija). Apsorpcija gvožđa najveća je u dvanaestopalačnom crijevu i jejunumu.

Raspodjela

Nakon primjene, povišena količina gvožđa u serumu ne odgovara ukupnoj količini apsorbovanog gvožđa, mjenog u eritrocitima. Apsorbovano gvožđe se uglavnom skladišti u jetri gdje se veže za feritin, pa se koristi za stvaranje hemoglobina u koštanoj srži.

Eliminacija

Gvožđe koje se ne resorbuje, eliminiše se stolicom. Ljuštenjem epitelnih ćelija gastrointestinalnog trakta i kože, znojenjem, putem žuči i mokraće eliminiše se samo oko 1 mg gvožđa na dan.

Kod žena treba imati u vidu gubitak gvožđa za vrijeme menstrualnog ciklusa.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na bijelim miševima i pacovima nije se mogla odrediti LD_{50} za oralno primjenjenu dozu kompleksa gvožđe (III) hidroksida sa polimaltozom do količine od 2000 mg gvožđa/kg tjelesne mase.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

metilparahidroksibenzoat
propilparahidroksibenzoat
sorbitol 70% (nekristališući)
glicerol
natrijum-ciklamat
aroma lješnika
voda, prečišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije poznato.

6.3. Rok trajanja

3 (tri) godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.
Nakon prvog otvaranja, lijek se može upotrebljavati u roku od 30 dana.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Kutija sa staklenom flašicom sa sirupom 50 mg/5 ml od 100 ml.

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.
Neupotrijebljeni lijek ili ostaci lijeka se odlažu u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

Replek AD Skopje
Kozle 188, Skopje
Republika Severna Makedonija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Replek Farm DOOEL Skopje
Kozle 188, Skopje
Republika Severna Makedonija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

REPLEK D.O.O.
ul. Fra Andela Zvizdovića 1, Sarajevo Centar, Kanton Sarajevo,
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

04-07.3-2-9270/23 od 05.08.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 07.08.2025.

