

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sorbifer Durules 320 mg/60 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky: jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje ferrosi sulfas hydricus 320 mg [odpovídá 100 mg Fe^{2+}] a acidum ascorbicum 60 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Okrově žlutá, mírně konvexní tableta s řízeným uvolňováním čočkovitého tvaru, charakteristické vůně s nápisem "Z" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Prevence a terapie anemie způsobené nedostatkem železa.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající (nad 12 let)

Doporučená dávka u dospělých a dospívajících (nad 12 let věku) je dvakrát denně jedna tableta s řízeným uvolňováním. Je-li třeba, může být dávka z důvodu nežádoucích účinků snížena na polovinu (1 tableta s řízeným uvolňováním denně). Je-li třeba, může být u anemie z nedostatku železa dávka zvýšena na 3-4 tablety s řízeným uvolňováním denně, podávané rozděleně ve dvou dávkách (ráno a večer).

Těhotenství a kojení

V těhotenství je doporučená dávka jedna tableta s řízeným uvolňováním denně během prvních 6 měsíců a dvakrát denně jedna potahovaná tableta ve třetím trimestru a v období kojení.

Pediatrická populace

Tento přípravek nesmí být podáván kojencům a malým dětem do 12 let.

Doba trvání léčby

Doba trvání léčby by měla být stanovena individuálně na základě testu metabolismu železa. Po dosažení normálních hladin hemoglobinu nesmí být podávání tohoto léčivého přípravku zastaveno, ale je třeba v něm pokračovat, až jsou zásoby železa rovněž saturovány (asi 2 měsíce). U manifestního nedostatku železa je průměrná doba trvání terapie 3 až 6 měsíců.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou a nemají se cucat, žvýkat ani zadržovat v ústech. Tablety se mají užívat před jídlem nebo spolu s ním, v závislosti na gastrointestinální toleranci. Tablety s řízeným uvolňováním by nikdy neměly být užívány v poloze na zádech.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Stenóza jícnu a/nebo jiné obstrukční onemocnění gastrointestinálního traktu.
- Onemocnění spojená se zvýšeným hromaděním železa (např. hemochromatóza, hemosideróza).
- Opakované krevní transfuze.
- Jiné typy anemií, které nejsou způsobeny nedostatkem železa, s výjimkou stavů, kdy je nedostatek železa rovněž přítomen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento přípravek je účinný pouze při nedostatku železa. Před zahájením podávání tohoto léčivého přípravku musí být potvrzena diagnóza nedostatku železa (nízká hladina železa a vysoká celková vazebná kapacita železa v séru). Tento lék nemá přínos u jiných typů anemií, které nejsou způsobeny nedostatkem železa (infekční anemie, anemie spojené s chronickým onemocněním, talasemie).

Vzhledem k riziku vzniku ulcerace v ústech a zabarvení zubů se tablety mají polykat celé a zapíjet vodou a nemají se cucat, žvýkat ani zadržovat v ústech.

V případě aspirace tablet s obsahem železa může dojít k nekróze bronchiální sliznice, která může způsobit kašel, hemoptýzu, bronchostenózu a/nebo pulmonální infekci (a to i v případě, když k aspiraci došlo dny až měsíce před výskytem těchto příznaků). Starší pacienti a pacienti s obtížemi při polykání, mají být léčeni tabletami s obsahem železa až po pečlivém individuálním zhodnocení rizika aspirace. Je třeba vzít v úvahu alternativní lékové formy. V případě podezření na aspiraci musí pacient vyhledat lékařskou pomoc.

V průběhu léčby perorálně podávaným železem se mohou zhoršit zánětlivá a vředová onemocnění gastrointestinálního traktu.

Tento přípravek může vést k černému zbarvení stolice.

Pediatrická populace

Tento přípravek nesmí být podáván kojencům a malým dětem do 12 let (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyvarovat současnému podávání:

- s ciprofloxacinem: současné podávání snižuje absorpci ciprofloxacinu přibližně o 50 % a je zde riziko, že koncentrace ciprofloxacinu v plazmě budou nižší než terapeutické plazmatické hladiny;
- s levofloxacinem: současné podávání snižuje absorpci levofloxacinu;
- s moxifloxacinem: současné podávání snižuje biologickou dostupnost moxifloxacinu přibližně o 40 %, a proto, je-li nutné současné použití, by měl být dodržen co nejdelší možný časový odstup – minimálně však 6 hodin – mezi užitím moxifloxacinu a přípravku Sorbifer Durules;
- s norfloxacinem: současné podávání snižuje absorpci norfloxacinu přibližně o 75 %;
- s ofloxacinem: současné podávání snižuje absorpci ofloxacinu přibližně o 30 %.

Současné podávání přípravku Sorbifer Durules a léčivých přípravků uvedených níže může vyžadovat úpravu dávky těchto léčivých přípravků. Při současném podávání je nutné dodržet co nejdelší možný –

ale minimálně dvouhodinový – časový odstup mezi užitím přípravku Sorbifer Durules a léčivými přípravky uvedenými níže.

- Doplňky stravy obsahující uhličitán vápenatý nebo hořečnatý a antacida obsahující hydroxid hlinitý nebo uhličitán vápenatý nebo hořečnatý, které vytvářejí komplexy se solemi železa, čímž snižují absorpci každého z nich.
- Kaptopril: současné podávání snižuje plochu pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase u kaptoprilu asi o 37 %, pravděpodobně v důsledku chemické reakce v gastrointestinálním traktu.
- Zinek: současné podávání snižuje absorpci solí zinku.
- Klodronát: v *in vitro* studiích bylo prokázáno, že léčivé přípravky obsahující železo tvoří s klodronátem komplexy. Přestože nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*, lze předpokládat, že současné podávání snižuje absorpci klodronátu.
- Deferoxamin: podávání v kombinaci snižuje absorpci jak deferoxaminu, tak i železa v důsledku tvorby komplexů.
- Levodopa: při současném podávání s levodopou nebo karbidopou snižuje síran železnatý biologickou dostupnost jednotlivých dávek levodopy přibližně o 50 % a jednotlivé dávky karbidopy přibližně o 75 %, pravděpodobně v důsledku tvorby chelátových komplexů.
- Methyldopa: při současném podávání methyldopy a solí železa (síranu železnatého nebo glukonanu železnatého) se snižuje biologická dostupnost methyldopy, pravděpodobně v důsledku tvorby chelátových komplexů, což může mít za následek oslabení antihypertenzních účinků.
- Penicilamin: současné podávání penicilaminu a solí železa snižuje absorpci jak penicilaminu, tak i solí železa, pravděpodobně v důsledku tvorby chelátových komplexů.
- Risedronát: v *in vitro* studiích bylo prokázáno, že léčivé přípravky obsahující železo tvoří s risedronátem komplex. Přestože nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*, lze předpokládat, že současné podávání snižuje absorpci risedronátu.
- Tetracykliny: současné podávání snižuje absorpci jak tetracyklinů, tak i železa, a proto, je-li nutné jejich současné podávání, by měl být dodržen co možná nejdelší možný – minimálně však tříhodinový – časový odstup mezi užitím tetracyklinu a přípravku Sorbifer Durules. Železo podávané perorálně inhibuje enterohepatální cirkulaci oxytetracyklinu (doxycyklinu), a to i v případě, že je podáván intravenózně.
- Hormony štítné žlázy: kombinované podávání léčivých přípravků se železem a thyroxinu může snížit absorpci thyroxinu, což může ohrozit úspěšnost substituční terapie.

V případě současného podávání léčivého přípravku Sorbifer Durules s cimetidinem snižuje v důsledku účinku cimetidinu redukovaná tvorba žaludeční kyseliny vstřebávání železa. Proto mají uplynout nejméně dvě hodiny mezi užitím těchto léčivých přípravků.

Absorpce železa může být snížena při současném požití čaje, kávy, vajec, mléčných produktů, chleba vyrobeného z celozrnné mouky, cereálií a potravin bohatých na rostlinnou vlákninu.

Současné podávání s chloramfenikolem může zapříčinit oddálení nástupu klinických účinků terapie železem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Terapeutické dávky lze podávat v těhotenství i v období kojení. Viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nejsou podáním přípravku ovlivněny.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Ty jsou seskupeny podle třídy orgánových systémů a frekvence.

Výrazy pro vyjádření frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány takto:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy imunitního systému

Není známo: Hypersenzitivní reakce (např. vyrážka, anafylaktická reakce, angioedém).

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa.

Vzácné: ulcerace jícnu, stenóza jícnu.

Po uvedení přípravku na trh:

V rámci sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky. Frekvence těchto účinků je stanovena jako „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

bronchiální stenóza (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy:

ulcerace v ústech*

zvracení

* V souvislosti s nesprávným podáváním, pokud se tablety žvýkají, cucají nebo zadržují v ústech.

Starší pacienti a pacienti s poruchou polykání mohou být v případě nesprávného podávání ohroženi také vznikem lézí v jícnu nebo bronchiální nekrózou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Projevy toxicity může vyvolat relativně malé množství železa. Bylo zjištěno, že dávka vyšší než ekvivalent 20 mg železa na kg tělesné hmotnosti může vést k některým příznakům toxicity a je pravděpodobnější při dávkách, které obsahují více než ekvivalent přibližně 60 mg železa na kg tělesné hmotnosti. Ekvivalent 200 až 250 mg železa na kg tělesné hmotnosti je považován za potenciálně fatální.

Příznaky

Při odhadu závažnosti otravy mohou pomoci koncentrace železa v séru. I když ty s příznaky ne vždy dobře korelují, závažnost otravy obecně ukazují koncentrace zjištěné asi 4 hodiny po požití, a to následovně:

- méně než 3 mikrogramy/ml, mírná otrava
- 3 až 5 mikrogramů/ml, středně těžká otrava
- více než 5 mikrogramů/ml, těžká otrava

Maximální koncentrace železa je dosaženo asi 4 až 6 hodin po požití.

KLINICKÝ PRŮBĚH (nemusí nastat ve všech případech) zahrnuje následující:

FÁZE I (0,5 až 2 hodiny) zahrnuje zvracení, hematemézu, bolest břicha, průjem, hematochezii, letargii, šok, acidózu a koagulopatii. V důsledku přímého účinku železa na sliznici gastrointestinálního

traktu dochází v gastrointestinálním traktu k nekróze. Závažná gastrointestinální hemoragická nekróza s velkými ztrátami tekutin a krve přispívá k šoku.

FÁZE II zahrnuje zdánlivé uzdravení; pacienta nadále pečlivě sledujte.

FÁZE III (2 až 12 hodin po fázi I) zahrnuje silný šok, těžkou acidózu, cyanózu a horečku. Byla prokázána zvýšená celková periferní rezistence, snížený objem plasmy, hemokoncentrace, snížený celkový objem krve, hypotenze, útlum CNS a metabolická acidóza.

FÁZE IV (2 až 4 dny) zahrnuje možnou hepatotoxicitu. Má se za to, že jde o přímé působení železa na mitochondrie. Sledujte testy jaterních funkcí a bilirubin. Rovněž se může objevit akutní postižení plic.

Fáze V (dny až týdny) zahrnuje jizvení a striktury v gastrointestinálním traktu. V důsledku korozivního účinku železa se může objevit gastrointestinální obstrukce sekundární po jizvení v žaludku a pyloru. Přípravky s prodlouženým uvolňováním vedly k drobné nekróze střev s následným jizvením a obstrukcí.

Předávkování železnými solemi je zvláště nebezpečné pro malé děti.

Předávkování vitaminem C (acidum ascorbicum) může vést u predisponovaných jedinců (s deficitem glukosa-6-fosfát-dehydrogenázy) k těžké acidóze a hemolytické anemii.

Léčba

1. Zahájení léčby

1. a. Obecná opatření.

- pečlivé sledování pacienta
- udržování oběhu (doplňování objemu a elektrolytů, v případě potřeby pozitivně inotropní látky, transfuze krve při masivních ztrátách krve do gastrointestinálního traktu)
- udržování respirace (inhalační kyslík, orotracheální intubace při neschopnosti dostatečného dýchání)
- udržování renálních funkcí (opatření k udržení oběhu, v případě potřeby hemodialýza)
- udržování jaterních funkcí (hepatoprotektivní léčba, v případě potřeby hemofiltrace)
- při záchvatech křečí podle potřeby i. v. benzodiazepiny, barbituráty

1. b. Vyšetření

- K odhadu požitého množství tablet a k jejich lokalizaci může být užitečný rentgen břicha. Rovněž může být užitečný po dekontaminačních opatřeních k odhadu množství tablet zbývajících v těle a k jejich lokalizaci.
- Nezbytné jsou opakované laboratorní testy (elektrolyty, glykemie, jaterní funkce, renální funkce, krevní plyny, sérové železo, celková vazebná kapacita pro železo, úplné vyšetření krve, koagulační krevní testy (protrombinový, částečný tromboplastinový čas), v případě transfuzní křížové zkoušky test krevní skupiny).

2. Omezování absorpce

- 2. a. Může být užitečné provést výplach žaludku orogastrickou trubicí o velkém vnitřním průměru, a to pitnou vodou nebo fyziologickým roztokem. Ideálně je nutno jej provést 1 až 2 hodiny po požití, pokud jsou tablety v žaludku (viz rentgenové vyšetření).
- 2. b. Rovněž může být užitečná celková střevní laváž nasogastrickou sondou výplachovým roztokem polyethylen glykolu (30 až 40 ml/kg/hod po dobu 4 až 8 hodin) nebo pomocí fyziologického roztoku (30 až 40 ml/hod po dobu 2 až 3 hodin). Měla by se, pokud možno, provést až po výplachu žaludku, pokud jsou tablety za pylorem. Je rovněž indikována, pokud hladiny železa v séru rostou navzdory jiným dekontaminačním činnostem.
- 2. c. Při život ohrožující toxicitě nebo v případě přetrvávání železa v gastrointestinálním traktu navzdory výplachu žaludku a celkové střevní laváži může být indikováno endoskopické nebo chirurgické odstranění.

3. Terapeutická eliminace absorbovaného železa

- 3. a. Deferoxamin (DFO). DFO váže prvkové železo za tvorby ferrioxaminového komplexu, který se vylučuje ledvinami. Detailní informace o použití viz SPC deferoxaminu.

3. b. Hemodialýza není při odstraňování železa účinná, ale může být nezbytná k odstranění komplexů DFO-železo u pacientů s nedostatečností ledvin.
3. c. Při život ohrožujících intoxikacích jsou posledními možnostmi kontinuální veno-venózní hemofiltrace a výměnná transfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, přípravky s obsahem železa.

ATC kód: B03AE10.

Přípravek je určen pro suplementaci železa.

Význam železa pro organismus:

Dvojmocné železo (Fe^{2+}) má důležitou úlohu při vazbě a transportu kyslíku a oxidu uhličitého, protože je součástí prostetické skupiny protoporfyrinu v hemoglobinu.

Železo v protoporfyrinové skupině cytochromových enzymů má klíčovou úlohu v procesech transportu elektronů. Při těchto procesech se vychytávání a uvolňování elektronu děje pravděpodobně reverzibilní transformací $\text{Fe}^{2+} \longleftrightarrow \text{Fe}^{3+}$.

Vysoké množství železa lze rovněž nalézt v molekulách myoglobinu ve svalích.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Železo se vstřebává v duodenu a v horním segmentu jejunu. Míra absorpce železa vázaného v hemu je asi 20 %, zatímco železa nevázaného v hemu je asi 10 %. Pro dobrou absorpci by mělo být železo ve formě Fe^{2+} . Kyselina chlorovodíková v žaludku a vitamin C podporují absorpci železa redukcí Fe^{3+} na Fe^{2+} .

Železo (Fe^{2+} - dvojmocné železo) vstupující do intestinálních epiteliálních buněk je intracelulárně oxidováno na Fe^{3+} - trojmocné železo - a je navázáno na apoferitin. Část apoferitinu vstupuje do oběhu, další část přechodně zůstává v intestinálních epiteliálních buňkách jako feritin, který buď vstoupí do oběhu o 1 až 2 dny později nebo opustí organismus stolicí spolu s odlupujícími se epiteliálními buňkami. Přibližně jedna třetina železa vstupujícího do oběhu se váže na apotransferin, čímž se molekula transformuje na transferin. Železo je transportováno do cílových orgánů jako transferin, který po navázání se na extracelulární receptory vstupuje endocytózou do cytoplazmy. Zde je železo uvolněno z transferinu a znovu se váže na apoferitin. Železo je oxidováno apoferitinem a oxidovaná forma (Fe^{3+}) je redukována flavoproteiny na Fe^{2+} .

Mechanismus účinku:

Výrobní proces potahovaných tablet zajišťuje kontinuální uvolňování Fe^{2+} iontů. Během jejich pasáže gastrointestinálním traktem jsou Fe^{2+} ionty řízeně uvolňovány z porézního skeletu tablety po dobu asi 6 hodin. Řízené uvolňování léčivé látky zajišťuje, že nedochází k lokálnímu výskytu škodlivých vysokých koncentrací železa, a tak se lze použitím přípravku Sorbifer Durules vyvarovat iritaci intestinálního epitelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Povidon 25,

polyethylen,
karbomer 934,
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

hypromelosa,
makrogol 6000,
oxid titaničitý (E171),
žlutý oxid železitý (E172),
tvrdý parafin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla, bílý pojistný PE uzávěr s garancí originality a pružnou PE výplní, krabička.

Velikost balení: 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 tablet s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

12/416/91-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13.11.1991

Datum posledního prodloužení registrace: 18.11.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 11.2020