

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sorbifer Durules, 100 mg Fe(II) + 60 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 100 mg żelaza(II) w postaci żelaza(II) siarczanu (*Ferrosi sulfas*) oraz 60 mg kwasu askorbowego (*Acidum ascorbicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki powlekane koloru ochry, obustronnie lekko wypukłe, o charakterystycznym zapachu, z oznakowaniem „Z” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza.
- Leczenie utajonego niedoboru żelaza.
- Profilaktyka w okresie ciąży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i młodzież

2 tabletki na dobę (w dawkach podzielonych, rano i wieczorem). W niedokrwistości z niedoboru żelaza dawkę można zwiększyć do 3 lub 4 tabletek na dobę w dawkach podzielonych (rano i wieczorem).

W okresie ciąży

Profilaktycznie 1 tabletka na dobę. Leczniczco 2 tabletki na dobę (po 1 tablecie rano i wieczorem).

Tabletek nie należy dzielić lub rozgryzać, lecz należy je przyjmować w całości, popijając co najmniej ½ szklanki wody. Tabletek nie należy przyjmować w pozycji leżącej.

Leczenie należy prowadzić do czasu normalizacji stężenia hemoglobiny u pacjenta. W celu uzupełnienia rezerw żelaza w organizmie, leczenie należy kontynuować przez następne kilka miesięcy. Indywidualny schemat leczenia długookresowego – leczenie ciągłe lub z przerwami - jest często stosowany w przypadku długotrwałej utraty żelaza (np. w przypadkach obfitych krwawień menstruacyjnych). -

4.3 Przeciwwskazania

- Zwężenie przelyku i (lub) inne zmiany utrudniające pasaż w przewodzie pokarmowym.
- Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu.

- Nadmierne zasoby żelaza w organizmie (hemochromatoza, hemosyderoza)
- Niedokrwistość niespowodowana niedoborem żelaza

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z utrudnionym połykaniem powinni przyjmować Sorbifer Durules z zachowaniem ostrożności, ponieważ istnieje ryzyko zapalenia błony śluzowej jamy ustnej lub powstawania owrzodzeń w jamie ustnej, jeżeli tabletkę pozostaje w ustach i nie jest połknięta bezpośrednio po przyjęciu.

Należy ostrzec pacjentów, że produkty lecznicze zawierające żelazo mogą powodować zatrucia u dzieci. Produkty lecznicze zawierające żelazo mogą powodować ciemne zabarwienie stolca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sorbifer Durules z następującymi lekami: cyprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna, mykofenolan mofetylu, norfloksacyna, ofloksacyna.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Sorbifer Durules oraz niżej wymienionych leków może wymagać modyfikacji dawkowania:

alendronian, leki zobojętniające kwas solny, kaptopryl, kłodronian, lewodopa, metylodopa, penicylamina, ryzedronian, tetracykliny, hormony tarczycy.

Alendronian:

Badania in vitro wykazały, że produkty zawierające żelazo tworzą połączenia kompleksowe z alendronianem. Mimo że nie przeprowadzono badań interakcji in vivo, można założyć, że jednoczesne stosowanie tych leków zmniejsza wchłanianie alendronianu. Nie należy równocześnie stosować tych produktów.

Leki zobojętniające kwas solny

Leki zawierające wodorotlenek glinu i węglan magnezu tworzą połączenia z solami żelaza. W razie jednoczesnego stosowania należy zapewnić możliwie jak najdłuższy odstęp (minimum 2 godziny) pomiędzy przyjęciem leków zobojętniających kwas solny i solami żelaza.

Cyprofloksacyna

Przy jednoczesnym stosowaniu, żelazo zmniejsza wchłanianie cyprofloksacyny o około 50%, dlatego istnieje ryzyko, że stężenie cyprofloksacyny w osoczu będzie mniejsze od stężenia leczniczego. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Kaptopryl

Jednoczesne stosowanie siarczanu żelaza i kaptoprylu zmniejsza dostępność biologiczną kaptoprylu o około 37%, głównie z powodu reakcji chemicznej zachodzącej w przewodzie pokarmowym. Produktów nie należy stosować jednocześnie.

Kłodronian

Badania in vitro wykazały, że produkty zawierające żelazo tworzą połączenia kompleksowe z kłodronianem. Mimo, że nie przeprowadzono badań interakcji in vivo, można założyć, że jednoczesne stosowanie tych leków zmniejsza wchłanianie kłodronianu. Produktów nie należy stosować jednocześnie.

Lewodopa

Przy jednoczesnym stosowaniu pojedynczych dawek siarczanu żelaza i lewodopy u zdrowych ochotników, biodostępność lewodopy ulegała zmniejszeniu o 50%, prawdopodobnie na skutek tworzenia połączeń chelatowych. Biodostępność karbidopy ulegała również zmniejszeniu (75%). W razie jednoczesnego stosowania należy zapewnić możliwie jak najdłuższy odstęp czasowy pomiędzy nimi.

Lewofloksacyna

W przypadku równoczesnego stosowania, żelazo hamuje wchłanianie lewofloksacyny (która jest

S-(-)enancjomerem racematu ofloksacyny), jeżeli leki przyjmuje się w dostępie mniejszym niż 2-godzinny odstęp czasowym pomiędzy nimi.

Metylodopa (forma L)

W razie jednoczesnego stosowania metylodopy i soli żelaza (siarczan żelaza lub glukonian żelaza), biodostępność metylodopy ulega zmniejszeniu, prawdopodobnie na skutek powstawania połączenia chelatowego, co może powodować zmniejszenie działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi. W razie jednoczesnego stosowania należy zapewnić możliwie jak najdłuższy odstęp czasowy pomiędzy nimi.

Moksyfloksacyna

W razie jednoczesnego stosowania moksyfloksacyny i siarczanu żelaza, biodostępność tych związków ulega zmniejszeniu o około 40%. W razie jednoczesnego stosowania należy zapewnić około 6-godzinny odstęp pomiędzy przyjęciem moksyfloksacyny i produktów zawierających żelazo lub cynk (z powodu powstawania połączeń chelatowych w jelitach).

Mykofenolan mofetylu

W razie jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu z solami żelaza, wchłanianie mykofenolanu mofetylu ulega bardzo znacznemu obniżeniu, aż o 90%.

Norfloksacyna

W razie jednoczesnego stosowania, sole żelaza hamują wchłanianie norfloksacyny o około 75%. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Ofloksacyna

W razie jednoczesnego stosowania, sole żelaza hamują wchłanianie ofloksacyny o około 30%. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Penicylamina

Jednoczesne podawanie penicylaminy i soli żelaza powoduje tworzenie połączeń chelatowych pomiędzy nimi, co zmniejsza wchłanianie penicylaminy z przewodu pokarmowego.

Ryzedronian

Badania in vitro wykazały, że produkty zawierające żelazo tworzą połączenie kompleksowe z ryzedronianem. Mimo że nie przeprowadzono badań interakcji in vivo, można założyć, że jednoczesne stosowanie tych leków zmniejsza wchłanianie ryzedronianu. Produktów nie należy stosować jednocześnie.

Tetracykliny

Jednoczesne podawanie zmniejsza wchłanianie tetracyklin, dlatego w razie konieczności jednoczesnego stosowania należy zapewnić odstęp czasowy wynoszący minimum 3-godziny pomiędzy przyjmowaniem tych produktów. Żelazo przyjmowane doustnie hamuje krążenie wątrobowo-jelitowe doksycykliny, nawet podaje się ją dożylnie. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Hormony tarczycy

Jednoczesne podawanie produktów żelaza i tyroksyny zmniejsza wchłanianie tyroksyny i może spowodować brak skuteczności leczenia substytucyjnego. W razie jednoczesnego stosowania należy zapewnić około 2-godzinny odstęp pomiędzy tymi produktami. W warunkach in vitro tyroksyna i żelazo tworzą nierozpuszczalne połączenia kompleksowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Produkt leczniczy Sorbifer Durules może być stosowany w czasie ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sorbifer Durules nie wpływa na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego występują częściej wraz ze zwiększeniem dawki. Po podaniu dawek w zakresie 100 – 400 mg/dobę działania niepożądane występują u 7 – 20 % pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zostały zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości występowania. Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcia.

Rzadko: owrzodzenia przełyku, zwężenie przełyku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność: nieorganiczne sole żelaza są toksyczne, najbardziej w przypadku małych dzieci. Dawki toksyczne: $< 30\text{ mg Fe}^{2+}/\text{kg}$ mogą powodować lekkie objawy zatrucia, $30\text{--}60\text{ mg Fe}^{2+}/\text{kg}$ średnio nasilone i $> 60\text{ mg Fe}^{2+}/\text{kg}$ ciężkie zatrucie. Oznaczenie początkowego stężenia żelaza podczas zatrucia ma znaczenie prognostyczne, lecz nie zawsze istnieje zależność pomiędzy stężeniem żelaza w surowicy a stopniem zatrucia.

Objawy: ból brzucha, wymioty, biegunka, obecność krwi w kale, odwodnienie, kwasica metaboliczna, senność i wstrząs.

W ciężkich przypadkach, po stosunkowo długim, trwającym 6 do 24 godzin okresie pozornej poprawy, może dojść do nawrotu objawów z zaburzeniami krzepnięcia krwi, wstrząsem krążeniowym (z powodu niewydolności serca związanej z uszkodzeniem mięśnia sercowego), hipoglikemią, niewydolnością wątroby i nerek, drgawkami i śpiączką. Istnieje ryzyko perforacji przewodu pokarmowego oraz rozwoju posocznicy wywołanej przez bakterię *Yersinia enterocolica*. W późniejszym okresie może dojść do rozwoju marskości wątroby i zwężenia odźwiernika.

Przedawkowanie witaminy C (kwasu askorbowego) może spowodować nasiloną kwasicę oraz niedokrwistość hemolityczną u predysponowanych osób (z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej).

Leczenie

Jeżeli jest to konieczne należy wykonać płukanie żołądka. W niektórych przypadkach należy wykonać płukanie jelit. Należy wykonywać oznaczenie stężenia żelaza w surowicy. Tak szybko, jak to możliwe należy nawodnić pacjenta oraz zwalczać kwasicę i wyrównać stężenie elektrolitów w organizmie. Jeżeli z wywiadu wynika, że pacjent przyjął dużą dawkę ($> 60\text{ mg Fe}^{2+}/\text{kg}$ masy ciała) lub jeżeli u pacjenta występują objawy kliniczne zatrucia albo powstała kwasica metaboliczna, należy podać pozajelitowo deferoksaminę z równoczesnym płukaniem żołądka i leczeniem objawowym. Dawki deferoksaminy: $15\text{ mg/kg mc./godzinę}$ w dożylnym wlewie do czasu aż u pacjenta ustąpią objawy zatrucia, łącznie z metaboliczną kwasicą, a stężenie żelaza w surowicy będzie wynosiło $< 60\text{ mikromoli/l}$. W ciężkich przypadkach może istnieć konieczność podawania wyższych dawek deferoksaminy. Wystąpienie kwasicy metabolicznej może wskazywać na dłuższe toksyczne działanie. W przypadku pacjentów, u których rozwija się wstrząs lub już są we wstrząsie, leczenie powinno być intensywne, z podaniem elektrolitów, osocza, jeżeli konieczne przetoczenia krwi, zapewnienie odpowiedniego natlenowania pacjenta. Jeżeli zastosowanie związków rozkurczających naczynia jest uzasadnione, zaleca się stosowanie dopaminy. Należy monitorować czynność nerek i wątroby. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek należy wykonać hemolizę lub hemoperfuzję. Jeżeli to konieczne należy stosować inne leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty stosowane w niedokrwistości; żelazo dwuwartościowe, produkty doustne.

Kod ATC: B03AA07

Lek jest przeznaczony do uzupełniania (suplementacji) niedoborów żelaza oraz do leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza..

Znaczenie żelaza dla organizmu

Żelazo(II) odgrywa ważną rolę w transporcie tlenu i dwutlenku węgla, ponieważ wchodzi w skład protoporfirynowej grupy prostetycznej hemoglobiny. Żelazo w grupie protoporfirynowej enzymów cytochromowych odgrywa zasadniczą rolę w procesach przenoszenia elektronów. W procesach tych pobieranie i oddawanie elektronów jest możliwe dzięki odwracalnemu przekształcaniu $Fe(II) \rightleftharpoons Fe(III)$. W organizmie żelazo występuje jako żelazo funkcyjne (hemoglobina, mioglobina, liczne enzymy hemowe i niehemowe) i żelazo zmagazynowane, głównie w postaci ferrytyny lub hemosyderyny, przede wszystkim w hepatocytach, w układzie siateczkowo-śródbłonkowym oraz w mięśniach.

Największa część żelaza porfiryнового związana jest z hemoglobiną, następnie z mioglobiną oraz cytochromami, peroksydazą i katalazą. Ok. 26% żelaza nieporfiryнового związana jest z hemosyderyną i ferrytyną, a 0,1% z transferyną. Zawartość żelaza w organizmie zależy przede wszystkim od procesu jego wchłaniania z przewodu pokarmowego.

Kwas askorbowy powoduje redukcję żelaza do $Fe(II)$, bądź też zapobiega jego utlenianiu. Z uwagi na to, że sole zawierające $Fe(II)$ są lepiej rozpuszczalne, powoduje to zwiększenie ich wchłaniania. Tworzy także rozpuszczalne małowartościowe związki kompleksowe w jelicie.

Wykazano, że niezależnie od zawartości żelaza w organizmie, kwas askorbowy zwiększa wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego. Ponadto, kwas askorbowy zwiększa uwalnianie żelaza z ferrytyny oraz powoduje mobilizację żelaza z układu siateczkowo-śródbłonkowego. W przypadku niedoboru czynnościowego pod wpływem kwasu askorbowego łatwiej są uruchamiane zapasy żelaza w organizmie i przechodzenie do puli transportowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Żelazo jest wchłaniane w dwunastnicy oraz początkowym odcinku jelita czczego. Stopień wchłaniania żelaza związanego z układem hemowym wynosi około 20%, a żelaza niehemowego 10%. W celu lepszego wchłaniania żelazo powinno występować jako $Fe(II)$. Kwas solny w żołądku oraz witamina C sprzyjają wchłanianiu żelaza przez redukcję $Fe(III)$ do $Fe(II)$.

Żelazo $Fe(II)$ (jon żelazawy) po wnikięciu do komórek nabłonkowych jelita jest utleniane do $Fe(III)$ (jon żelazowy) i wiązane przez apoferytynę. Część apoferytyny przechodzi do krążenia, zaś reszta pozostaje przejściowo w komórkach nabłonkowych jelita, jako ferrytyna, która przejdzie do krążenia po 1-2 dniach lub opuści organizm z kałem wraz ze złuszczonejmi komórkami nabłonkowymi.

Okolo 1/3 żelaza dostającego się do krążenia jest wiązana z apotransferyną, która ulega przekształceniu do transferryiny. Żelazo jest transportowane do narządów docelowych z transferyną, która po przyłączeniu się do receptora zewnątrzkomórkowego wnika do cytoplazmy na drodze endocytozy. Tu żelazo odłącza się do transferryiny i ponownie wiąże z apoferytyną. Apoferytyna utlenia żelazo, zaś postać utleniona ($Fe(III)$) jest redukowana do $Fe(II)$ przez flawoproteiny.

W celu utrzymania normalnej erytropoezy, w ciągu doby transferyna powinna około 6 razy odłączać i przyłączać żelazo, by zapewnić utrzymanie wystarczającej biosyntezy hemoglobiny dla nowo powstających erytrocytów.

W zależności od ilości dostarczanego żelaza komórki mają zdolność do regulowania ekspresji receptora dla transferyny oraz wewnątrzkomórkowej ferrytyny. Przy nadmiarze tego pierwiastka synteza receptorów transferyny jest hamowana, natomiast zwiększa się ilość powstającej ferrytyny.

Mechanizm uwalniania substancji czynnej z tabletek oraz rola kwasu askorbowego

Sposób wytwarzania tabletek powlekanych zapewnia stałe uwalnianie jonów żelaza(II). W trakcie przechodzenia przez przewód pokarmowy jony żelaza(II) są stale uwalniane z porowatej matrycy przez okres około 6 godzin. Powolne uwalnianie żelaza zapobiega miejscowemu, szkodliwemu zwiększeniu stężenia, dzięki czemu stosowanie produktu leczniczego Sorbifer Durules pozwala uniknąć podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, natomiast obecność w tabletkach kwasu askorbowego zapobiega utlenianiu żelaza, co zwiększa jego rozpuszczalność i wchłanianie z przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wskazują, że w dawkach terapeutycznych produkt nie wywiera szkodliwego działania na reprodukcję i rozwój potomstwa. Wykazano jego korzystne działanie w tym okresie. Natomiast niedobór żelaza, a także kwas askorbowego w okresie ciąży i intensywnego rozwoju, kiedy zapotrzebowanie na te substancje jest zwiększone, powodował zaburzenia u matek i zaburzenia rozwoju potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K-25
Polietylen proszek
Karbomer 934 P
Magnezu stearynian

Skład otoczki:
Hypromeloz
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Parafina stała

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego szkła, zamykana wieczkiem z PE z zabezpieczeniem unieruchamiającym tabletki w butelce, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO