

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sorbifer Durules 100 mg + 60 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fer elementar Fe (II) 100 mg sub formă de sulfat feros anhidru 320 mg și acid ascorbic 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare galben-ocru, de formă lenticulară, ușor convexă, marcate pe una dintre fețe cu "Z".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea și tratamentul anemiei cauzată de deficitul de fier.

Sorbifer Durules este indicat pentru adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți

La adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani doza recomandată este de 1 comprimat filmat Sorbifer Durules, administrat de 2 ori pe zi.

Dacă apar reacții adverse, doza trebuie scăzută la jumătate (1 comprimat filmat Sorbifer Durules pe zi). În funcție de gradul anemiei, doza poate fi crescută la 3-4 comprimate filmate pe zi, administrate în două prize (dimineața și seara).

În timpul primelor 6 luni de sarcină poate fi administrat 1 comprimat filmat Sorbifer Durules pe zi și în ultimul trimestru de sarcină precum și în perioada de alăptare doza recomandată este de 2 comprimate filmate pe zi.

Copii și adolescenți

Sorbifer Durules nu este recomandat pentru copiii cu vârsta sub 12 ani.

Durata tratamentului

Durata tratamentului trebuie stabilită prin monitorizarea parametrilor de laborator: Hb, VEM, sideremie.

Administrarea medicamentului nu trebuie întreruptă după normalizarea valorilor hemoglobinei, ci trebuie continuată până la refacerea depozitelor de fier (aproximativ 2 luni).
În cazul deficitului manifest de fier, durata medie a tratamentului este de 3-6 luni.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie administrate fără a fi sfărâmate, cu ½ pahar cu apă, cu cel puțin 30 minute înaintea mesei. Comprimatele filmate nu trebuie niciodată înghițite în clinostatism.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Stenoză esofagiană și/sau alte obstrucții la nivelul tractului gastro-intestinal.

Afecțiuni cu supraîncărcare cu fier (de exemplu hemocromatoză, hemosideroză).

Transfuzii repetate de sânge.

Alte tipuri de anemie care nu se datorează deficitului de fier, cu excepția situațiilor în care este prezent și deficitul de fier.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tratamentul este eficace numai în deficitul dovedit de fier. Diagnosticul deficitului de fier trebuie stabilit înainte de începerea tratamentului (sideremie scăzută, valoare crescută a capacității de legare a fierului).

Tratamentul nu este eficace în alte tipuri de anemie care nu se datorează deficitului de fier (anemie din boli infecțioase, anemie asociată cu boli cronice, talasemie). În timpul tratamentului oral cu fier afecțiunile inflamatorii și ulcerul gastro-duodenal se pot agrava.

Medicamentul determină colorarea în negru a scaunului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recoamandă prudență la administrarea în asociere cu:

- Ciprofloxacina: absorbția ciprofloxacinei scade cu 50% și există riscul să nu se atingă concentrația plasmatică necesară obținerii efectului terapeutic.
- Levofloxacina: scade absorbția levofloxacinei.
- Moxifloxacina: scade biodisponibilitatea moxifloxacinei cu până la 40%, de aceea dacă este necesară administrarea în asociere, aceasta se va face după un interval de timp de minim 6 ore.
- Norfloxacina: scade absorbția norfloxacinei cu până la 75%.
- Ofloxacina: scade absorbția ofloxacinei cu până la 30%.

Administrarea în asociere a comprimatelor Sorbifer Durules și a medicamentelor enumerate mai jos poate determina ajustarea dozelor acestora. Dacă tratamentul necesită asocierea, administrarea Sorbifer Durules și a medicamentelor enumerate mai jos trebuie făcută după un interval de minim 2 ore:

- suplimente alimentare conținând carbonat de calciu sau magneziu și medicamente conținând hidroxid de aluminiu sau calciu sau carbonat de magneziu, deoarece acestea formează compuși complecși cu sărurile de fier scăzându-și reciproc absorbția.
- captopril: administrarea în asociere reduce aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a captoprilului cu 37%, probabil datorită unei reacții chimice de la nivelul tractului gastro-intestinal.
- zinc: administrarea în asociere scade absorbția sărurilor de zinc.
- clodronat: studiile *in vitro* au demonstrat că preparatele de fier formează un complex cu clodronatul. Deși nu au fost făcute studii *in vivo* privind interacțiunea, administrarea în asociere poate să scadă absorbția clodronatului.
- deferoxamina: administrarea în asociere scade absorbția atât a fierului cât și a deferoxaminei datorită formării unui complex.
- levodopa: dacă se administrează în asociere cu levodopa sau cu carbidopa, sulfatul feros scade biodisponibilitatea levodopei administrată în doză unică cu până la 50%, iar a carbidopei administrată în doză unică cu 75%, probabil datorită formării unor chelați.

- metildopa: dacă se administrează metildopa în asociere cu săruri de fier (sulfat sau gluconat) biodisponibilitatea metildopa scade probabil datorită formării unor chelați, ceea ce determină scăderea efectului hipotensor.
- penicilamină: administrarea în asociere a penicilaminei cu săruri de fier scade absorbția atât a penicilaminei cât și a fierului probabil datorită formării unor chelați.
- risedronat: studiile *in vitro* au arătat că preparatele care conțin fier formează complecși cu risedronatul. Deși nu au fost făcute studii *in vivo* privind interacțiunile, se poate presupune că administrarea în asociere scade absorbția risedronatului.
- tetraciclina: administrarea în asociere scade absorbția atât a tetraciclinelor cât și a fierului, de aceea, trebuie păstrat un interval de minim 3 ore între administrarea tetraciclinei și a Sorbifer Durules. Administrarea orală a fierului inhibă circulația entero-hepatică a oxitetraciclinei (doxiciclină) chiar dacă este administrată intravenos.
- hormonii tiroidieni: administrarea în asociere a preparatelor conținând fier cu tiroxină poate determina scăderea absorbției acestora din urmă, astfel fiind compromis efectul terapiei de substituție.

La administrarea în asociere a Sorbifer Durules cu cimetidină, prin scăderea secreției gastrice datorată efectului cimetidinei scade și absorbția fierului. În consecință, la administrarea în asociere a celor două medicamente se recomandă un interval de minim 2 ore.

Absorbția fierului poate fi scăzută în cazul administrării de ceai, cafea, ouă, produse lactate, pâine integrală, cereale și alimente cu conținut crescut în fibre.

Utilizarea în asociere a cloramfenicolului poate întârzia efectele terapeutice ale tratamentului cu fier.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dozele terapeutice pot fi administrate în timpul sarcinii și alăptării. Vezi pct. 4.2.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sorbifer Durules nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și prezentate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută: reacții de hipersensibilitate (cum sunt erupție cutanată tranzitorie, reacție anafilactică, angioedem).

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente: greață, dureri abdominale, diaree, constipație.

Rare: ulceratie esofagiană, stenoza esofagiană.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Cantități relativ mici de fier pot determina simptome de toxicitate. S-a stabilit că o cantitate mai mare din echivalentul a 20 mg/kg de fier ar putea duce la unele simptome de toxicitate și că toxicitatea se manifestă la doze care conțin mai mult de echivalentul a aproximativ 60 mg/kg de fier.

Simptome

Concentrația plasmatică a fierului poate ajuta la estimarea gravității supradozajului. Deși aceasta nu este corelată întotdeauna cu simptomele, concentrația determinată la 4 ore după ingestie indică în general gravitatea supradozajului astfel :

- Mai puțin de 3 micrograme/ml, intoxicație ușoară
- 3-5 micrograme/ml, intoxicație moderată
- Mai mult de 5 micrograme/ml, intoxicație severă.

Concentrația maximă de fier este atinsă după 4-6 ore după ingerare.

Semnele și simptomele variază în funcție de gravitatea intoxicației.

Intoxicație ușoară până la moderată: vărsături și diaree, melenă, pot apărea în mai puțin de 6 ore de la ingerare.

În cazuri severe pot să apară vărsături și diaree severe, letargie, acidoză metabolică, șoc. Hemoragie gastro-intestinală, comă, convulsii, hepatotoxicitate, și debut întârziat a stricturilor gastro-intestinale. Toxicitatea severă determină de asemenea necroză hepatică și icter, hipoglicemie, tulburări de coagulare, oligurie sau insuficiență renală, și edem pulmonar.

Supradozajul cu săruri de fier este periculos în special la copiii mici.

Supradozajul cu vitamina C (acid ascorbic) poate determina acidoză severă și anemie hemolitică la pacienții cu predispoziție (deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază).

Tratament

1. Administrare de lapte sau un emetic.

2. Lavaj gastric cu soluție de bicarbonat de sodiu 5% și administrarea de purgative saline (de exemplu pentru adulți 30 g sulfat de sodiu); ca emolienți lapte și ouă împreună cu carbonat de bismut 5 g la fiecare oră. Lavajul gastric poate fi urmat de injectarea direct în stomac a 50 - 100 ml apă conținând deferoxamină 5g.

Adulților li se pot administra soluții de manitol sau sorbitol pentru a favoriza tranzitul. Inducerea diareei poate fi periculoasă la copiii, în special la copiii mici, de aceea nu se recomandă.

Pacientul trebuie strict monitorizat pentru apariția aspirației.

3. Comprimatele filmate absorb razele X, astfel o examinare abdominală cu raze X poate indica numărul de comprimate filmate rămase în tractul gastro-intestinal după inducerea emezei și a lavajului gastric.

4. Se poate încerca administrarea de chelați (de exemplu edetatul de disodiu și calciu) (500 mg/500ml administrați IV în perfuzie continuă). Nu trebuie utilizat dimercaprolul deoarece formează un complex toxic cu fierul. Deferoxamina este un agent chelator specific al fierului și intoxicațiile acute la copiii mici trebuie tratate întotdeauna cu deferoxamină, în doze de 90 mg/kg i.m. urmat de administrarea IV a 15 mg/kg pe oră până când concentrația plasmatică de fier este egală cu capacitatea de legare plasmatică. O viteză de perfuzare mai mare poate determina apariția hipotensiunii arteriale.

5. În cazurile mai puțin severe se poate administra deferoxamină intramuscular (50 mg/kg, maximum 4g doză totală).

6. În intoxicația severă: în stare de șoc și/sau comă și în cazul valorilor mari ale sideremiei (> 90 μmol/l la copii, >142 μmol/l la adulți) trebuie inițiat imediat tratament de susținere a funcției vitale. În cazul stării de șoc se administrează transfuzie de sânge sau plasmă, oxigen pentru problemele respiratorii.

7. Se recomandă monitorizarea sideremiei pe întreaga perioadă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antianemice, preparate cu fier, fier bivalent, preparate orale, codul ATC: B03AA07.

Medicamentul este utilizat pentru tratamentul deficitului de fier.

Importanța fierului pentru organism:

Fierul bivalent intră în compoziția grupului protofirinprostatic al hemoglobinei și are un rol în legarea și transportul oxigenului și al dioxidului de carbon.

Fierul în cadrul grupului protofirinic al enzimelor citocromului are un rol cheie în transportul electronilor. În cadrul acestor procese legarea și cedarea electronilor este posibilă datorită transformării $\text{Fe(II)} \leftrightarrow \text{Fe(III)}$.

Cantități mari de fier se găsesc și în moleculele mioglobinei din mușchi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fierul este absorbit din duoden și din jejunul proximal. Viteza de absorbție a fierului hemic este de 20%, în timp ce a fierului non-hemic este de 10%. Pentru o bună absorbție fierul trebuie administrat sub formă de Fe(II). Acidul clorhidric din stomac și vitamina C potențează absorbția fierului prin reducerea Fe(III) la Fe(II).

Fierul (Fe(II)-ion feros) în cadrul celulelor epiteliale intestinale este oxidat la Fe(III)-ion feric intracelular care este legat de apoferitină. O parte a apoferitinei intră în circulație, iar o altă parte rămâne tranzitor în celulele epitelului intestinal ca feritină, care va intra în circulația sanguină 1 – 2 zile mai târziu sau va fi eliminată din organism prin materii fecale odată cu descumarea celulelor epiteliale intestinale.

Aproximativ 1/3 din fierul intrat în circulație este legat de apotransferină, prin care molecula este transformată în transferină. Fierul este transportat la organele țintă de către transferină, apoi după legarea de receptorii extracelulari intră în citoplasmă prin endocitoză. Aici fierul se desface de transferină și se leagă din nou de apoferitină. Fierul este oxidat de apoferitină și forma oxidată Fe(III) este redusă la Fe(II) de flavoproteine.

Mecanism de acțiune:

Procedeul de fabricație al comprimatelor filmate asigură o cedare continuă a ionilor de fier(II). În cursul traversării tractului gastro-intestinal ionii de fier(II) sunt eliberați continuu din matricea poroasă timp de 6 ore. Cedarea treptată și prelungită a substanței active nu determină o concentrare a ionilor de fier într-un singur loc, astfel fiind evitată iritația locală a epitelului intestinal prin administrarea Sorbifer Durules.

5.3 Date preclinice de siguranță

Până în prezent, nu există date importante referitoare la toxicitatea fierului.

Deoarece gravidele au utilizat acest fel de medicamente de zeci de ani pentru tratamentul deficitului de fier, experiența acumulată în urma administrării la om depășește lipsa datelor experimentale acumulate în urma efectuării studiilor de teratogenitate la animale.

La femele gestante de șoarece au fost administrate doze mari de acid ascorbic. Datele referitoare la influențarea funcției de reproducere nu au indicat apariția efectelor embriotoxice sau fetotoxice și nu au fost observate semne de toxicitate maternă.

Toxicitatea pulberii de polietilenă a fost studiată după administrarea orală repetată la șoarece, timp de 3 luni. Nu au fost observate reacții clinice datorate administrării acestui compus și nici nu au putut fi înregistrate efecte asupra greutateii corpului. Analizele hematologice, biochimice sanguine și urinare nu au indicat modificări care pot fi atribuite administrării pulberii de polietilenă. Examenul anatomo-

patologice macroscopice și microscopice nu au furnizat date în legătură cu administrarea de pulbere de polietilenă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu
Povidonă K 25
Polietilenă pulbere
Carbomer 934 P
Stearat de magneziu

Film
Hipromeloză
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Parafină solidă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 50 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 30 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 40 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 60 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 70 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 80 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 90 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 100 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 110 comprimate filmate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu compensator, conținând 120 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EGIS PHARMACEUTICALS PLC.
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6512/2014/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2017