

1.3.1	Ferrous Sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Retafer 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg železa v obliki 303 mg železovega(II) sulfata.

Pomožna snov: laktoza (32,59 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so rumene barve, okrogle, rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje sideropeničnih stanj, še posebej sideropenične anemije.
- Preprečevanje sideropeničnih stanj pri bolnikih, pri katerih je povečano tveganje za pomanjkanje železa, kadar s hrano ne dobijo dovolj železa za pokrivanje izgub (npr. v nosečnosti).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Filmsko obložene tablete Retafer je treba pogoltniti cele z vodo. Absorpcija železa je najboljša, če bolnik jemlje zdravilo na tešče ali ga popije z napitkom, ki vsebuje vitamin C. Tablete Retafer so obdane z zaščitnim slojem, ki zmanjšuje pogostost neželenih učinkov. Če ima bolnik ob jemanju na tešče prebavne težave, lahko zdravilo jemlje po jedi. Če odmerek pozabi vzeti, naj naslednjega vzame v skladu s predpisanim urnikom odmerjanja. Tega odmerka naj ne poveča na račun izpuščenega odmerka.

Zdravljenje naj traja še 2 do 4 mesece po normalizaciji krvne slike, da se napolnijo izpraznjene zaloge železa v organizmu.

Odrasli in otroci, starejši od 12 let, naj jemljejo po 1 tableto po 100 mg na dan, najbolje na tešče. Če je potrebno, se lahko odmerek poveča na 2 tableti na dan. Bolnik lahko vzame obe tableti hkrati ali 1 tableto zjutraj in 1 zvečer. Za zdravljenje sideropenije brez anemije običajno zadostuje 1 tableta po 100 mg na dan, za zdravljenje sideropenične anemije pa priporočamo 2 tableti na dan.

Za *preprečevanje* pomanjkanja železa pri bolnikih in nosečnicah s povečanim tveganjem ne priporočamo tablet Retafer po 100 mg, ker večinoma zadoščajo že manjši odmerki.

Za otroke, mlajše od 12 let, zdravilo ni primerno.

Sušilni valjček v steklenički ni za uživanje!

4.3 Kontraindikacije

Retafer je kontraindiciran v primerih:

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino (zdravilne učinkovine) ali katerokoli pomožno snov,

1.3.1	Ferrous Sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- povečane koncentracije železa v serumu,
- hemokromatoze ali hemosideroze,
- anemije, ki ni posledica pomanjkanja železa (npr. anemije zaradi motnje vgrajevanja železa ali talasemije),
- sideropenije ob anemiji zaradi kroničnega vnetja ali malignoma.

V slednjem primeru so zaloge železa v telesu normalne ali povečane. Železo se prične porabljeni za tvorbo hemoglobina šele, ko pričnemo zdraviti primarno bolezen.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja moramo natančno opredeliti vrsto anemije in ugotoviti vzrok njenega nastanka. Kadar je možno, moramo sočasno uvesti etiološko zdravljenje. Učinki zdravljenja se pokažejo že po 3 tednih (koncentracija serumskega železa, eritrocitov in retikulocitov!), za popolno normalizacijo krvne slike pa sta včasih potrebna 2 meseca zdravljenja. Če zdravljenje ni uspešno, moramo upoštevati možnosti, kot so nepravilna diagnoza, pomanjkljivo sodelovanje bolnika, ki ne jemlje zdravil in to zamolči, trajna krvavitev, sočasna okužba, maligna novotvorba, boleznijeter in pomanjkljiva absorpcija železa.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele.

Bolnik naj pripravkov železa praviloma ne jemlje dlje kot 6 mesecev. Dolgotrajno zdravljenje (več kot 6 mesecev) je včasih potrebno pri bolnikih s stalnimi ali ponavljajočimi se krvavitvami ali pogostimi nosečnostmi.

Če je bolnik zdravljen s transfuzijo krvi ali če dobiva parenteralne pripravke železa, ne potrebuje zdravila Retafer.

Bolniki s porfirijo in bolniki z obolenji prebavil

Jemanje peroralnih pripravkov železa lahko poslabša porfirijo in hudo vnetje črevesja. Pri bolnikih z zožitvami ali divertikulozo prebavil je pri jemanju potrebna previdnost.

Pripravki, ki vsebujejo železov sulfat, lahko obarvajo blato črno, zaradi nepopolne absorpcije železovega sulfata iz prebavil.

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Retafer vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Hrana

Jemanje železa s hrano, predvsem z mlečnimi izdelki ali jajci, lahko zmanjša absorpcijo železa iz prebavil.

Cink

Pripravki železa zmanjšujejo absorpcijo cinka iz prebavil.

Askorbinska kislina

Askorbinska kislina poveča absorpcijo železa iz črevesa.

Bisfosfonati, antacidi, tetraciklini

Železo se veže z bisfosfonati, nekaterimi antacidi in tetraciklini v netopne kelate, zaradi česar se zmanjša njegova absorpcija.

Fluorokinoloni, penicilamini, levodopa, karbidopa, metildopa

Ob sočasnem jemanju se lahko zmanjša učinkovitost fluorokinolonov, penicilamina, levodope, karbidope in metildope. Med jemanjem pripravkov železa in teh preparatov morata preteči vsaj dve uri.

Druge oblike interakcij

Pripravki železa lahko povzročijo lažno pozitivne rezultate nekaterih preiskav na prikrito krvavitev iz prebavil.

1.3.1	Ferrous Sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.6 Nosečnost in dojenje

Jemanje zdravila v nosečnosti in med dojenjem je varno.

Kljub dolgoletni uporabi preparatov železa za preprečevanje pomanjkanja železa v nosečnosti in med dojenjem toksično, kancerogeno ali mutageno delovanje železa ni bilo niti klinično niti epidemiološko potrjeno. V nosečnosti in med dojenjem je potreba po železu znatno povečana. Zaradi tega, in ker ima polovica žensk v rodnem obdobju zmanjšane zaloge železa v telesu, se pri večini nosečnic pojavi pomanjkanje železa, pogosto z anemijo. Nosečnice in doječe matere smejo jemati zdravilo Retafer za preprečevanje ali za zdravljenje pomanjkanja železa, če tako določi zdravnik.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Retafer nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Retafer, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

Bolezni prebavil:

- redki: slabost, bruhanje, zaprtost, driska, črno blato in bolečine v trebuhu.

Prebavne motnje lahko ublažite z zmanjšanjem odmerka ali jemanjem zdravila po jedi. Črno obarvano blato je posledica nepopolne absorpcije železovega sulfata iz prebavil in je neškodljivo.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Dolgotrajno jemanje ali preveliko odmerjanje pripravkov železa lahko povzroči poškodbo sluznice prebavil in hemosiderozo.

Zaužitje velikih količin železovih preparatov naenkrat je lahko smrtno nevarno, zlasti za majhne otroke. Znaki zastrupitve se pojavijo že po 20 mg železa/kg telesne mase, po odmerkih, večjih od 40 mg/kg telesne mase so možni hudi zapleti; odmerki, večji od 60 mg/kg telesne mase pa so lahko smrtni.

Znaki:

V prvih urah po zaužitju velikih količin železa se zastrupitev kaže z bolečinami v trebuhu, bruhanjem, drisko, hematemezo, meleno in levkocitozo. V hujših primerih se zelo zniža krvni tlak, pojavijo se lahko motnje zavesti od zaspanosti do kome. Po nekaj urah lahko nastopi delno izboljšanje, vendar se pri hudih zastrupitvah lahko stanje po 24 do 48 urah nevarno poslabša (okvara prebavil, šok, presnovna acidoza, hipoglikemija, motnje v strjevanju krvi, odpoved ledvic in jeter, pljučni edem, konvulzije, koma).

Nekaj tednov po zastrupitvi z železom je možna zapora črevesa ali jetrna okvara.

Zdravljenje: Pri zavestnem bolniku je treba čimprej izprati želodec. Aktivno oglje ni učinkovito. Po izpiranju želodca lahko prisotnost večjih količin železa potrdite z rentgenskim slikanjem trebuha.

Bolnika je treba nadzorovati v bolnišnici. Spremljati moramo serumske vrednosti železa, glukoze, elektrolitov, kislinsko-baznega ravnovesja, sposobnost strjevanja krvi in teste jetrne in ledvične funkcije ter njihovo korekcijo. Antidota sta deferoksamin in deferipron, s katerima železo tvori kelate.

1.3.1	Ferrous Sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravilo z dvovalentnim železom za peroralno uporabo, oznaka ATC: B03AA07.

Železo je sestavni del molekul hemoglobina, mioglobina in nekaterih encimov in je nujno potrebno za življenje. Dnevno izgubo železa oziroma potrebo po železu uravnavamo z absorpcijo železa iz hrane. Pri zdravih osebah se iz hrane absorbira 5–10 % železa, pri bolnikih s pomanjkanjem železa pa 10–30 %. Pripravki železa nadomestijo ali preprečijo pomanjkanje železa, še posebej pri sideropenični anemiji, kadar je poraba železa večja od vnosa s hrano.

Pogosto je potrebno sočasno vzročno zdravljenje bolezni, ki je vzrok sideropenije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Filmsko obložene tablete Retafer vsebujejo železo v obliki železovega(II) sulfata v posebni mrežasti strukturi polimera. Ta struktura omogoča postopno in neprekinjeno sproščanje železa(II) v želodcu in črevesu, zato je onemogočeno kopičenje velikih koncentracij na enem mestu, kar močno zmanjšuje neželene učinke.

Tablete so obložene z zaščitnim slojem, ki preprečuje neželjeno delovanje železovega(II) sulfata na zobe. Tablet ni dovoljeno razpolavljati.

Absorpcija

Na absorpcijo železa(II) vpliva več dejavnikov, kot so vrsta spojine železa, odmerek, količina železa v zalogah, živahnosti eritropoeze in diete. Razlika v absorpciji spojin železa je predvsem v tem, da so železove(III) spojine slabo topne pri pH nad 3, medtem ko so železove(II) spojine dobro topne tudi pri pH 7. Absorpcija železa(II) je slabša, če ni zadosti želodčne kisline. Pri raziskavah z radioaktivnim železom so ugotovili, da se koncentracija železa(II) v serumu hitro zveča (2–6 urah) po zaužitju železovega(II) sulfata.

Porazdeljevanje

V krvi se veže na transferin prav tako kot železo(II), ki se sprostí iz razpadlih eritrocitov in se prenese v kostni mozeg, kjer se vgradi v hemoglobin. Odvečno železo(II) se skladišči kot feritin ali hemosiderin v retikuloendotelijskem sistemu in se po potrebi zopet uporabi. Tretjina vsega železa v telesu je uskladiščena v obliki feritina in hemosiderina. Pri zdravem človeku se skoraj vse železo(II) ohranja v ciklusu regeneracije hemskega železa.

Velika koncentracija železa(II) v serumu po zaužitju železovega(II) sulfata, povzroči vezavo železa(II) na serumske proteine, npr. albumin, zato se železo(II) kopiči, medtem ko se sposobnost vgrajevanja v sestavine pomembno ne poveča.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Peroralna aplikacija terapevtskih odmerkov soli železa pri poskusnih živalih ne povzroča škodljivih učinkov. Možen toksičen mehanizem delovanja železovih(II) ionov poteka s Haber-Weissovo, reakcijo (železova katalitična reakcija), ki lahko izzove oksidativni stres organizma. Povzročitelji oksidativnih poškodb so hidroksilni radikali, ki nastajajo ob preobremenitvi organizma z železom(II). LD₅₀ za železov(II) sulfat znaša od 200 do 1400 mg/kg telesne mase, odvisno od živalske vrste. Znaki akutne toksičnosti so kompleksni in vključujejo več organskih sistemov. Študije akutne in kronične toksičnosti so pokazale prizadetost gastrointestinalnega trakta, jeter in kardiovaskularnega sistema, pojavljajo se generalizirane metabolične motnje (acidoza), učinek na centralni živčni sistem je posreden.

1.3.1	Ferrous Sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Železov(II) sulfat ne vpliva na reprodukcijske sposobnosti glodalcev.

Pripravki železa s počasnim sproščanjem po peroralni aplikaciji v odmerkih do 1200 mg/kg/dan (100-krat višji odmerki od dnevnega terapevtskega odmerka za odraslega človeka) niso imeli embriotoksičnih ali teratogenih učinkov na glodalcih.

In vivo ter *in vitro* testi mutagenosti so pokazali nasprotujoče rezultate. Železo in njegove anorganske soli ne povzročajo raka pri poskusnih živalih.

Železov(II) sulfat ne kaže značilnosti kontaktnih alergenov. Stalna izpostavljenost železovemu(II) sulfatu je v *in vitro* testih zavrnila odgovor celic, ki tvorijo IgM.

V pred kliničnih študijah so navedene učinke opazili po dajanju odmerkov železovega(II) sulfata, ki močno presegajo najvišjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
 ester glicerola in hidrogenirane smole
 jabolčna kislina
 magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
 metilceluloza
 makrogol 6000
 smukec
 titanov dioksid (E171)
 železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte zaščiteno pred vlago pri temperaturi do 25 °C.
 Po uporabi stekleničko takoj dobro zaprite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička (rumenkasto rjavo steklo, Ph. Eur. tip III), aluminijska zaporka, sušilni valjček: 30 filmsko obloženih tablet, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

1.3.1	Ferrous Sulphate
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1718/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 27. 11. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 10. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 3. 2010