

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Feraccru 30 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 30 mg železa (v obliki železovega(III) maltola).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 91,5 mg laktoze monohidrata, 0,3 mg barvila alurno rdeče AC (E129) in 0,1 mg barvila sončno rumeno FCF (E 110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

rdeča kapsula (19 mm dolga x 7 mm v premeru) z natisnjeno oznako „30“

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Feraccru je indicirano za zdravljenje pomanjkanja železa pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši

Priporočeni odmerek je ena kapsula dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, na prazen želodec (glejte poglavje 4.5).

Trajanje zdravljenja je odvisno od resnosti pomanjkanja železa, vendar je običajno potrebno vsaj 12-tedensko zdravljenje. Priporočljivo je, da se zdravljenje nadaljuje tako dolgo, kot je potrebno, da se ponovno napolnijo zaloge železa v telesu, kot pokažejo krvne preiskave.

Starejši in bolniki z jetrno ali ledvično okvaro

Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z ledvično okvaro ($\text{eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) odmerka ni treba prilagajati.

Kliničnih podatkov, da bi bilo treba pri bolnikih z jetrno in/ali ledvično okvaro ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) odmerek prilagoditi, ni.

Pediatrična populacija

Trenutno razpoložljivi podatki o učinkovitosti in varnosti pri pediatrični populaciji so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Tega zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let, saj kapsule ne omogočajo ustreznega odmerjanja (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

peroralna uporaba

Kapsule je treba vzeti cele na prazen želodec (s pol kozarca vode), saj se absorpcija železa zmanjša, če se zdravilo jemlje s hrano (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- Hematokromatoza in drugi sindromi preobremenitve z železom.
- Bolniki, ki večkrat prejmejo transfuzijo krvi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo pomanjkanja železa ali anemije zaradi pomanjkanja železa (APŽ), je treba postaviti na podlagi krvnih preiskav. Pomembno je, da se s preiskavami ugotovi vzrok za pomanjkanje železa in izključijo drugi vzroki anemije.

Uporaba zdravila Feraccru ni priporočljiva pri izbruhih kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB) ali pri bolnikih s KVČB s hemoglobinom (Hb) < 9,5 g/dl.

Treba se je izogibati sočasni uporabi železovega maltola z intravenskim železom, dimerkaprolom, kloramfenikolom ali metildopo (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje tudi barvili alurno rdeče AC (E 129) in sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzročita alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z železovim maltolom niso izvedli. Na podlagi študije *in vitro* se maltol glukuronizira z UGT1A6 (glejte poglavje 5.2).

Dokazano je, da hrana zavira privzem zdravila Feraccru: zdravilo je treba jemati na prazen želodec (glejte poglavje 4.2).

Intravensko dajanje železovih soli

Sočasno dajanje zdravila Feraccru in intravenskega železa lahko povzroči hipotenzijo ali celo kolaps zaradi hitrega sproščanja železa, ki je posledica nasičenosti transferina zaradi intravenskega železa.

Zdravila, ki lahko vplivajo na absorpcijo in porazdelitev železa iz zdravila Feraccru

Absorpcija peroralnega železa se lahko zmanjša zaradi kalcijevih in magnezijevih soli (kot je magnezijev trisilikat). Zdravila z železom in tovrstne spojine je treba jemati z vsaj dveurnim razmikom.

Učinek zdravila Feraccru na absorpcijo drugih zdravil

Znano je, da peroralno železo zmanjšuje absorpcijo penicilamina, bisfosfonatov, ciprofloksacina, entakapona, levodope, levofloksacina, levotiroksina (tiroksina), moksifloksacina, mikofenolata, norfloksacina in ofloksacina. Ta zdravila in zdravilo Feraccru je treba jemati vsaj z dvournim razmikom.

Če se peroralno železo daje s tetraciklinom, se lahko zmanjša absorpcija obeh, železa in antibiotika. Zdravila z železom in tetracikline je treba jemati z dve- do triurnim razmikom.

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba železa in dimerkaprola je nefrotoksična (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba kloramfenikola bo upočasnila plazemski očistek železa, vgradnjo železa v rdeče krvne celice in motila eritropoezo (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba železa in metildope lahko nevtralizira hipotenzivni učinek metildope (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manjše število podatkov o peroralni uporabi železovega(III) oksida pri nosečnicah ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost. Sistemska izpostavljenost kompleksu z železovim maltolom v nespremenjeni obliki je zanemarljiva.

Če je potrebno, se lahko pretehta možnost uporabe zdravila Feraccru med nosečnostjo.

Dojenje

Pri dojenih novorojencih/otrocih zdravljenih žensk ni bilo ugotovljenih učinkov peroralnega železovega(III) oksida. Železov maltol ni sistemsko razpoložljiv, zato ni verjetno, da bi prehajal v materino mleko.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Feraccru lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o učinku izpostavljenosti železovemu maltolu na plodnost pri človeku ni. Ne pričakuje se učinkov na plodnost, ker je sistemska izpostavljenost železovemu maltolu zanemarljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Feraccru nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili prebavni simptomi (bolečine v trebuhu [8 %], flatulenca [4 %], obstipacija [4 %], nelagodje v trebuhu [2 %]/napihnenost [2 %] in driska [3 %]), ki so bili večinoma blagi do zmerni. Resni neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili bolečine v trebuhu [4 %], obstipacija [0,9 %] in driska [0,9 %].

Preglednica z neželenimi učinki

V preglednici 1 so navedeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili v 12-tedenski nadzorovani fazi in v 52-tedenskem podaljšanju pri preiskovancih s KVČB, zdravljenih z zdravilom Feraccru. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1: Neželeni učinki, opaženi v kliničnih študijah do zdaj.

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Bolezni živčevja		glavobol
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu (vključno z zgornjim delom trebuha) flatulenca zaprtje nelagodje/napihnenost v trebuhu sprememba barve blata driska slabost	bakterijsko preraščanje v tankem črevesju bruhanje

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Bolezni kože in podkožja		akne eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		togost sklepov bolečina v udu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		žeja
Preiskave		zvišana alkalna fosfazata v krvi zvišan tiroideo stimulirajoči hormon v krvi zvišana gama-glutamyltransferaza

Pediatrična populacija

Varnostni profil železovega maltola pri pediatričnih bolnikih je bil ocenjen v dveh odprtih, randomiziranih študijah, študija faze 1 in študija faze 3 (glejte poglavje 5.1). V študijo faze 1 je bilo vključenih 37 bolnikov, starih od 10 do < 18 let, ki so prejeli kapsule železovega maltola. V študijo faze 3 je bilo vključenih 31 bolnikov, starih od 2 do < 18 let, ki so prejeli peroralno suspenzijo železovega maltola. Na splošno je bil varnostni profil, naveden v teh dveh študijah, skladen z varnostnim profilom, o katerem poročajo pri odraslih bolnikih s pomanjkanjem železa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih:

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek železa je nevaren pri otrocih, dojenčkih in malčkih, celo smrtno nevaren; takoj je treba poiskati zdravniško pomoč.

Simptomi prevelikega odmerjanja železa

Zgodnji znaki in simptomi vključujejo slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in drisko. Bruhanje in blato sta lahko siva ali črna. V blagih primerih se stanje izboljša, v hujših primerih pa lahko pride do hipoperfuzije (hladnih perifernih delov in hipotenzije), metabolne acidoze in sistemske toksičnosti. V resnih primerih se bruhanje in krvavitev iz prebavil lahko do 12 ur po zaužitju ponovita. Zaradi hipovolemije ali neposredne kardiotoksičnosti lahko pride do šoka. V tej fazi se pojavi hepatocelična nekroza, ki se kaže kot zlatenica, krvavitev, hipoglikemija, encefalopatija in metabolna acidoza s pozitivno anionsko vrzeljo. Zaradi slabe perfuzije tkiva lahko pride do ledvične odpovedi. V redkih primerih v 2–5 tednih po zaužitju lahko pride do delne ali popolne obstrukcije črevesja zaradi brazgotinjenja v želodcu, ki povzroči strikturo ali pilorično stenozo (samostojno ali v kombinaciji).

Zaužitje 20 mg/kg elementarnega železa je potencialno toksično, odmerek 200–250 mg/kg pa je potencialno smrten. Nobena metoda ocenjevanja ni popolnoma zadovoljiva, treba je upoštevati klinične znake in laboratorijske preiskave. Najboljše laboratorijsko merilo resnosti je serumska koncentracija železa, izmerjena 4 ure po zaužitju.

Zdravljenje

Treba je uvesti najboljše standardno podporno in simptomatsko zdravljenje. Razmisliti je treba o uporabi desferoksamina: za več informacij glejte informacije o zdravilu, ki jih zagotovi izdelovalec. S hemodializo železa ne odstranimo učinkovito, vendar je lahko podporni ukrep pri akutni ledvični odpovedi, ker olajša odstranjevanje kompleksa železa in desferoksamina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, zdravila s trovalentnim železom za peroralno uporabo, oznaka ATC: B03AB10

Mehanizem delovanja

Železov maltol vsebuje železo v stabilni železovi obliki kot kompleks s trimaltolnim ligandom.

Kompleks je zasnovan tako, da nadzirano sprošča uporabno železo za privzem prek črevesne stene in prenos do beljakovin, ki prenašajo in skladiščijo železo v telesu (transferin oziroma feritin). Kompleks ob privzemu iz prebavnega trakta disociira in sam kompleks ne vstopi v sistemski obtok.

Klinična učinkovitost

Odrasli

Študije KVČB

Varnost in učinkovitost železovega maltola za zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa so proučevali pri 128 bolnikih (starost od 18 do 76 let, 45 moških in 83 žensk) z neaktivno do blago aktivno KVČB (58 bolnikov z ulceroznim kolitisom [UK] in 70 bolnikov s Crohnovo boleznijo [CB]), ki so imeli izhodiščne vrednosti Hb med 9,5 g/dl in 12/13 g/dl pri ženskah/moških. Bolniki so bili vključeni v kombinirano, randomizirano, s placebom nadzorovano klinično študijo (AEGIS 1/2). 69 % bolnikov z UK je imelo rezultat SCCAI ≤ 2 , 31 % pa je imelo rezultat SCCAI 3. 83 % bolnikov s CB je imelo rezultat CDAI < 150 , 17 % pa je imelo rezultat CDAI > 150 –220. Vsi bolniki so prenehali jemati predhodna peroralna zdravila z železom (PZZ): več kot 60 % preiskovancev je predhodne PZZ prenehalo jemati zaradi neželenih učinkov. Mediani čas od zadnjega odmerka PZZ je znašal 22 mesecev v poskusni skupini in 17 mesecev v skupini s placebom. 52 % bolnikov v študiji AEGIS 1 in 33 % bolnikov v študiji AEGIS 2 je doživelo izbruh bolezni v prejšnjih 6 mesecih. Mediani čas (najmanjša vrednost–največja vrednost) od zadnjega izbruha bolezni je bil približno 7 mesecev (0,0–450 mesecev). Preiskovanci so bili za 12 tednov randomizirani na železov maltol 30 mg dvakrat na dan ali ustrezno kontrolo s placebom. Razlika v spremembi od izhodišča do 12. tedna med železovim maltolom in placebom je bila 2,25 g/dl ($p < 0,0001$). Po zaključku 12-tedenske, s placebom nadzorovane faze študije, so vsi preiskovanci za naslednjih 52 tednov prešli na odprto zdravljenje z železovim maltolom 30 mg dvakrat na dan.

Rezultati drugih ključnih opazovanih dogodkov učinkovitosti so prikazani v preglednici 2.

Preglednica 2: Povzetek drugih ključnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (AEGIS 1/2)

Opazovani dogodki	Sprememba vrednosti Hg (g/dL) glede na izhodišče* v 4. tednu Povprečje (SE)	Sprememba vrednosti Hg (g/dL) glede na izhodišče* v 8. tednu Povprečje (SE)	Delež preiskovancev, ki je v 12. tednu dosegel normalno vrednost Hb (%)	Delež preiskovancev, ki je v 12. tednu dosegel spremembo vrednosti Hb za ≥ 1 g/dl (%)	Delež preiskovancev, ki je v 12. tednu dosegel spremembo vrednosti Hb za ≥ 2 g/dl (%)
Železov maltol (N = 64)	1,06 (0,08)***	1,79 (0,11)***	66	78	56
Placebo (N = 64)	0,02 (0,08)	0,06 (0,11)	12	11	0

*povprečna vrednost (SE)Hb ob izhodišču: železov maltol 11,0 (1,027) g/dL, placebo 11,1 (0,851) g/dL; *** $p < 0,0001$ v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo

Povečanje vrednosti Hb za ≥ 1 g/dl v 12. tednu je doseglo 90 % bolnikov v podskupini z ulceroznim kolitisom (N = 29) in 69 % bolnikov v podskupini s Crohnovo boleznijo (N = 35). Povečanje vrednosti Hb za ≥ 2 g/dl v 12. tednu je doseglo 62 % bolnikov v podskupini z ulcerativnim kolitisom in 51 % bolnikov v podskupini s Crohnovo boleznijo. Prav tako je bila v obeh študijah dokazana korekcija pomanjkanja železa z zvišanjem ravni feritina. Povprečne ravni feritina (μ g/l) pri bolnikih, ki

so jemali železov maltol, so se stabilno izboljševale od izhodišča (povprečje 8,6 µg/l [SD 6,77]) do 12. tedna (povprečje 26,0 µg/l [SD 30,57]), kar je povprečno celokupno izboljšanje za 17,4 µg/l. Zviševanje ravni feritina se je nadaljevalo med dolgotrajnim zdravljenjem z železovim maltolom (povprečje 68,9 µg/l [SD 96,24] v času 64 tednov, kar je povprečno celokupno izboljšanje za 60,3 µg/l).

Študija kronične ledvične bolezni (CKD)

Proučevane so bile učinkovitost, varnost, prenašanje in farmakokinetika (FK) železovega maltola za zdravljenje slabokrvnosti zaradi pomanjkanja železa pri odraslih bolnikih s kronično ledvično boleznijo (CKD, chronic kidney disease) v randomizirani, s placebom nadzorovani klinični študiji 3. faze (AEGIS-CKD). 167 bolnikov (v starostnem razponu 30–90 let; 50 moških in 117 žensk) z eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² in < 60 ml/min/1,73 m² ter izhodiščno vrednostjo Hb $\geq 8,0$ g/dl in $< 11,0$ g/dl ter vrednostjo feritina < 250 ng/ml s saturacijo transferina (TSAT, transferrin saturation) < 25 % ali vrednostjo feritina < 500 ng/ml s TSAT < 15 % je bilo randomiziranih v razmerju 2:1, da prejmejo bodisi železov maltol 30 mg kapsule dvakrat dnevno ali placebo dvakrat dnevno v 16-tedenskem obdobju zdravljenja. Temu je sledila faza odprtega preskušanja s 36-tedenskim zdravljenjem samo z železovim maltolom.

Uporaba železovega maltola je imela klinično pomemben in statistično značilen učinek pri povečanju vrednosti Hb v primerjavi s placebom v 16-tedenskem obdobju dvojno slepega zdravljenja. Sprememba povprečne vrednosti po metodi najmanjših kvadratov (LSM, least square mean) za koncentracijo Hb od izhodiščne vrednosti do 16. tedna je bila 0,50 g/dl za skupino z železovim maltolom in -0,02 g/dl za skupino s placebom, s statistično značilno spremembo LSM za 0,52 (p = 0,0149).

Sprememba LSM pri koncentraciji feritina od izhodiščne vrednosti do 16. tedna, z zadnjim opazovanjem preneseno naprej, je bila 25,42 µg/l za skupino z železovim maltolom in -7,23 µg/l za skupino s placebom s statistično značilno spremembo LSM za 32,65 (p = 0,0007).

Pediatrična populacija

Klinični študiji (preskušanje faze 1 in faze 3) zagotavljata razpoložljive podatke o varnosti in učinkovitosti železovega maltola pri pediatričnih bolnikih (glej tudi poglavje 4.8).

V randomizirani, odprti, aktivno kontrolirani študiji faze 3 so bolniki, stari od 2 do < 18 let, z anemijo zaradi pomanjkanja železa, prejeli železov maltol v obliki peroralne suspenzije v odmerkih, prilagojenih starosti (bolniki, stari od 2 do 11 let: 15 mg na odmerek; bolniki, stari od 12 do < 18 let: 30 mg na odmerek) oziroma železov sulfat v obliki peroralne raztopine (3 mg/kg/odmerek), pri čemer sta bili obe zdravili uporabljeni dvakrat dnevno, v obdobju 12 tednov.

Opazovani dogodki učinkovitosti študije so bili predstavljeni kot spremembe standardnih kazalnikov železa od izhodišča do 12. tedna. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba vrednosti Hb v 12. tednu. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so bili spremembe vrednosti feritina, serumskega železa in nasičenosti transferina (TSAT) v 12. tednu.

Rezultati za opazovane dogodke učinkovitosti so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3: Povzetek opazovanih dogodkov učinkovitosti pri bolnikih, starih od 2 do < 18 let

Opazovani dogodek	Železov maltol (N = 31)
Koncentracija Hb (g/dl)	
Izhodišče	10,54 $\pm$ 1,096
Sprememba vrednosti glede na izhodišče do 12. tedna	1,25 $\pm$ 1,389
Feritin (µg/l)	
Izhodišče	12,7 $\pm$ 10,69
Sprememba vrednosti glede na izhodišče do 12. tedna	8,1 $\pm$ 11,06

Opazovani dogodek	Železov maltol (N = 31)
Serumsko železo ($\mu\text{mol/l}$)	
Izhodišče	$6,81 \pm 5,162$
Sprememba vrednosti glede na izhodišče do 12. tedna	$5,77 \pm 8,518$
Nasičenost transferina (%)	
Izhodišče	$8,4 \pm 7,60$
Sprememba vrednosti glede na izhodišče do 12. tedna	$7,7 \pm 10,14$

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in izločanje

Farmakokinetične lastnosti železovega maltola so ocenjevali z merjenjem koncentracije maltola in maltolovega glukuronida v plazmi in urinu, skupaj s serumskimi parametri železa, po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja (po enem tednu) pri 24 preiskovancih s pomanjkanjem železa, ki so bili randomizirani na 30 mg, 60 mg ali 90 mg železovega maltola dvakrat na dan. Maltol in maltolov glukuronid so merili v vzorcih krvi in urina. Parametre železa so merili v vzorcih seruma.

Prehodno izmerjena največja koncentracija maltola v plazmi, AUC_{0-t} je bila med 0,022 in 0,205 h. $\mu\text{g/ml}$ pri vseh režimih odmerjanja in na oba dneva študije. Neklinične študije so pokazale, da se maltol presnavlja zUGT1A6 in s sulfacijo. Ni znano, ali imajo zdravila, ki zavirajo encime UGT, potencial za zvišanje koncentracije maltola (glejte poglavje 4.5). Videti je bilo, da se je maltol hitro presnovil v maltolov glukuronid (AUC_{0-t} med 9,83 in 30,9 h. $\mu\text{g/ml}$ pri vseh režimih odmerjanja). Največje koncentracije maltola in maltolovega glukuronida so bile dosežene po 1 uri do 1,5 ure po peroralni uporabi železovega maltola. Izpostavljenost maltolovemu glukuronidu se je povečevala sorazmerno z odmerkom v območju med 30 in 90 mg železovega maltola dvakrat na dan. Ne eden ne drugi se po 7 dneh zdravljenja z železovim maltolom nista kopičila v pomembnejših količinah. Od skupnega zaužitega maltola se je v obliki maltolovega glukuronida povprečno izločilo med 39,8 % in 60,0 %. Največja nasičenost transferina (TSAT) in skupna raven železa v serumu sta bili doseženi po 1,5 ure do 3 ur po peroralni uporabi železovega maltola. Skupna serumska koncentracija železa in vrednost TSAT se v splošnem povečujeta z večanjem odmerka železovega maltola. Profila TSAT in skupnega serumskega železa sta bila prvi in osmi dan primerljiva.

Farmakokinetične lastnosti železovega maltola so proučevali tudi v stanju dinamičnega ravnovesja pri 15 preiskovancih, ki so že sodelovali v zgoraj opisani študiji AEGIS1/2 in ki so bili vsaj 7 dni v odprti fazi zdravljenja (železov maltol 30 mg dvakrat na dan). Ponovno so prehodno izmerili maltol v plazmi z razpolovno dobo 0,7 ure in C_{max} $67,3 \pm 28,3 \text{ ng/ml}$. Videti je bilo, da se je maltol hitro presnovil v maltolov glukuronid ($C_{\text{max}} = 4677 \pm 1613 \text{ ng/ml}$). Največje koncentracije maltola in maltolovega glukuronida so bile dosežene približno 1 uro po peroralni uporabi železovega maltola. Največje skupne serumske koncentracije železa so izmerili 1–2 uri po uporabi. Farmakokinetična profila maltola/maltolovega glukuronida in parametri železa so bili med seboj neodvisni.

Vpliv hrane na farmakokinetične lastnosti kapsul železovega maltola (30 mg) je bil proučen v odprti, randomizirani, navzkrižni (*crossover*) študiji faze 1 pri zdravih odraslih. Uživanje obroka z visoko vsebnostjo maščob in kalorij pred uporabo kapsul železovega maltola je zmanjšalo vrednosti C_{max} (povprečna vrednost, popravljena glede na izhodiščno vrednost $44,47 \pm 73,06 \text{ ng/ml}$ po obroku in $89,94 \pm 50,99 \text{ ng/ml}$ na tešče) in AUC_{last} (povprečna vrednost, popravljena glede na izhodiščno vrednost $3697,5 \pm 5587,7 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ po obroku in $6520,3 \pm 4449,8 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ na tešče) ter povečalo T_{max} (povprečne vrednosti $7,4 \pm 9,2$ ure po obroku in $3,7 \pm 4,1$ ure na tešče) železa v serumu. Vnos hrane je vplival na absorpcijo in skupno izpostavljenost serumskemu železu skozi čas.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Železov maltol

Predklinične študije na osnovi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študije lokalnega prenašanja, opravljene z železovim maltolom, niso pokazale posebnega tveganja za človeka.

Pri psih, ki so prejeli 250 mg železovega maltola/kg/dan, so zabeležili odlaganje železa v retikuloendotelijskem sistemu, jetrih in vranici.

Z železovim maltolom niso izvedli študij o vplivu na razmnoževanje in razvoj ali študij kancerogenosti.

Maltol

Pri psih, ki so prejeli 250 mg maltola/kg/dan, so v Kupfferjevih celicah opazili hemosiderin. Pri odmerkih 500 mg/kg/dan so zabeležili degeneracijo testisov in toksične znake, ki so kazali na kelacijo železa. Teh učinkov v drugi študiji na psih, ki so prejeli do 300 mg/kg/dan, niso opazili.

Morebitnega genotoksičnega potenciala pri maltolu ni bilo mogoče popolnoma izključiti. Vendar pa v študijah na miših in podganah, ki so prejemale do 400 mg maltola/kg/dan, niso zabeležili kancerogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat
koloidni brezvodni silicijev dioksid
krospovidon (vrsta A)

Ovojnica kapsule:

hipromeloza
briljantno modro FCF (E133)
alurno rdeče AC (E 129)
titanov dioksid (E 171)
sončno rumeno FCF (E 110)

Tiskarsko črnilo:

glazura iz 45-odstotne raztopine šelaka (20 % esterificiranega) v etanolu
črni železov oksid
propilenglikol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika: 45 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz HDPE s polipropilenskim potisnim zaklepnim zapiralom z otroško zaščito. Eno pakiranje vsebuje 14, 50, 56 ali 100 (2 plastenki po 50) kapsul.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1075/001
EU/1/15/1075/002
EU/1/15/1075/003
EU/1/15/1075/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. februar 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 25. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

<{MM/LLLL}>

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Feraccru 30 mg trde kapsule
železo (v obliki železovega maltola)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 30 mg železa (v obliki železovega(III) maltola).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, barvilo sončno rumeno FCF (E 110) in barvilo alurno rdeče AC (E 129).
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 kapsul
50 kapsul
14 kapsul
100 kapsul (2 platenki po 50 kapsul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Uporabite v 45 dneh po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1075/001
EU/1/15/1075/002
EU/1/15/1075/003
EU/1/15/1075/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Feraccru 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**Nalepka na plastenki****1. IME ZDRAVILA**

Feraccru 30 mg trde kapsule
železo (v obliki železovega maltola)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 30 mg železa (v obliki železovega(III) maltola).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo, barvilo sončno rumeno FCF (E 110) in barvilo alurno rdeče AC (E 129).
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 kapsul
14 kapsul
50 kapsul (za pakiranja po 50 in 100 kapsul)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:
Uporabite v 45 dneh po prvem odprtju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Norgine B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1075/001

EU/1/15/1075/002

EU/1/15/1075/003

EU/1/15/1075/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Feraccru 30 mg trde kapsule železo (v obliki železovega(III) maltola)

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Feraccru in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Feraccru
3. Kako jemati zdravilo Feraccru
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Feraccru
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Feraccru in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Feraccru vsebuje železo (v obliki železovega maltola). Zdravilo Feraccru se uporablja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, za zdravljenje zmanjšanih zalog železa v telesu. Zmanjšana količina železa povzroča anemijo (premalo rdečih krvnih celic).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Feraccru

Ne jemljite zdravila Feraccru

- če ste alergični na železov maltol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate bolezen, ki povzroča preobremenitev z železom, ali motnjo izrabe železa v vašem telesu,
- če ste prejeli več transfuzij krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik opravil krvne preiskave, s katerimi bo potrdil, da nimate hude anemije ali da je ne povzroča nič drugega kot pomanjkanje železa (zmanjšane zaloge železa).

Zdravila Feraccru ne jemljite med izbruhom vnetne črevesne bolezni (VČB).

Zdravila Feraccru ne smete jemati, če jemljete dimerkaprol (zdravilo, ki se uporablja za odstranjevanje strupenih kovin iz krvi), kloramfenikol (ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb) ali metildopo (ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Otroci in mladostniki

Zdravila Feraccru ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let.

Preveč železa je pri otrocih, dojenčkih in malčkih nevarno, lahko celo smrtno nevarno.

Druga zdravila in zdravilo Feraccru

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli drugo zdravilo.

Med jemanjem zdravila Feraccru in naslednjimi zdravili boste morali narediti vsaj dvourni razmik:

- dodatki ali zdravila, ki vsebujejo magnezij ali kalcij,
- nekateri antibiotiki, kot so ciprofloksacin, tetraciklin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin in ofloksacin,
- bisfosfonati (ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni kosti),
- penicilamin (ki se uporaba za vezavo kovin),
- nekatera zdravila za zdravljenje Parkinsonove bolezni (entakapon, levodopa) in bolezni ščitnice (levotiroksin),
- mikofenolat (ki se uporablja skupaj z drugimi zdravili in preprečuje, da bi telo zavrnilo presajeni organ).

Med jemanjem zdravila Feraccru ne smete prejemati železovih injekcij ali infuzij (intravenskih).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Feraccru vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

Zdravilo Feraccru vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Feraccru vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E 110) in barvilo alurno rdeče AC (E 129)

Barvili sončno rumeno FCF (E 110) in alurno rdeče AC (E 129) lahko povzročita alergijske reakcije.

Zdravilo Feraccru vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Feraccru

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let in starejše, je ena kapsula (30 mg) dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

To zdravilo jemljite na prazen želodec s pol kozarca vode (eno uro pred obrokom ali vsaj dve uri po obroku).

Kapsulo pogoltnite celo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Feraccru, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Feraccru, vam je lahko slabo ali bruha, vas boli trebuh ali imate drisko. Če ste vi ali kdo drug vzeli večji odmerek zdravila Feraccru, kot bi smeli, takoj pokličite zdravnika ali bolnišnico. S seboj vzemite to navodilo in vse preostale kapsule ter jih pokažite zdravniku.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Feraccru

Izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek kapsul.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) zdravila Feraccru so:

- bolečine v želodcu,
- napenjanje (vetrovi),
- zaprtje,
- neugodje ali napihovanje v želodcu,
- driska,
- slabost (siljenje na bruhanje),
- sprememba barve blata.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

- žeja,
- togi sklepi,
- bolečine v prstih na roki ali na nogi,
- glavobol,
- akne, pordela koža,
- bruhanje,
- napihnjenost v trebuhu, bolečine v trebuhu, slabost in driska zaradi povečanja števila bakterij v črevesju,
- rezultati krvnih preiskav lahko pokažejo zvišano raven beljakovin (alkalne fosfataze, gama-glutamilttransferaze), ki razgrajujejo kemikalije v krvi, in hormona (ščitnico stimulirajočega hormona), ki stimulira žlezo ščitnico.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Feraccru

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Tega zdravila ne uporabljajte več kot 45 dni po prvem odprtju plastenke. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Feraccru

Učinkovina je 30 mg železa v obliki železovega(III) maltola.

Druge sestavine zdravila so:

- laktoza monohidrat (glejte poglavje 2)
- natrijev lavrilsulfat
- magnezijev stearat
- koloidni brezvodni silicijev dioksid
- krospovidon (vrsta A)
- hipromeloza

- barvilo briljantno modro FCF (E 133)
- barvilo alurno rdeče AC (E 129) (glejte poglavje 2)
- titanov dioksid (E 171)
- barvilo sončno rumeno FCF (E 110) (glejte poglavje 2)
- glazura iz 45-odstotne raztopine šelaka (20 % esterificiranega) v etanolu
- črni železov oksid
- propilenglikol
- amonijev hidroksid

Izgled zdravila Feraccru in vsebina pakiranja

Zdravilo Feraccru je trda rdeča kapsula z natisnjeno oznako „30“, ki vsebuje rdečkastorjav prašek. Zdravilo Feraccru je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 14, 50, 56 ali 100 (2 plastenki po 50) kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

BE\LU

Norgine NV/SA
+32 16 39 27 43
medinfo@norgine.com

DK\FI\IS\NO\SE

Norgine Denmark A/S.
+45 33170400
medinfo@norgine.com

DE

Norgine GmbH
+49 641984970
info@norgine.de

ES

Norgine de España, S.L.U.
+34 91 375 8870
iberiamedinfo@norgine.com

IT

Norgine Italia S.r.l.
+39 0267 977211
medicaitalia@norgine.com

AT

Norgine Pharma GmbH
+43 1 817812020
medinfo@norgine.com

BG\CY\CZ\EE\EL\HR\HU\LV\LT\MT\PL\RO\SI\SK

Norgine B.V.
+44 (0) 1895 826 600
medinfo@norgine.com

IE

Norgine Pharmaceuticals Ltd.
+44 1895 826606
medinfo@norgine.com

FR

Norgine SAS
+33 (0)1 41 39 93 90
medinfo@norgine.com

NL

Norgine B.V.
+ 31 20 567 0998
medinfo@norgine.com

PT

Norgine Portugal Farmacêutica Unipessoal, Lda
+351 218952735
iberiamedinfo@norgine.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne <{MM/LLLL}>

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.