

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tardyferon 80 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 80,00 mg željeza, (247,25 mg u obliku suhog željezovog sulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete s produljenim oslobađanjem
Okrugla narančasto-ružičasta tableta

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nedostatak željeza.

Lijek Tardyferon 80 mg indiciran je u djece starije od 10 godina i u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

– u odraslih i djece starije od 10 godina: 1 tableta dnevno.

– u slučaju izražene anemije zbog nedostatka željeza, odrasli i djeca starija od 10 godina mogu povećati dozu na 2 tablete dnevno (ujutro i navečer).

Ako se propusti primjena jedne ili više doza, liječenje treba nastaviti propisanom dozom.

Intermitentni režim doziranja (izmjeničnim danima) mogao bi biti prihvatljiva alternativa za smanjenje gastrointestinalnih nuspojava i mogao bi se koristiti za izbjegavanje prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Način primjene:

Oralna primjena

Tablete se ne smiju cuclati, žvakati ili držati u ustima, već se moraju progutati cijele s vodom.

Tablete se moraju uzimati prije ili tijekom obroka (osim u slučaju određene hrane koja je navedena u dijelu 4.5), ovisno o gastrointestinalnoj podnošljivosti.

Trajanje liječenja:

Liječenje je potrebno nastaviti do normalizacije razina hematoloških parametara (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se može provoditi dok god je to potrebno da bi se otklonio nedostatak željeza.

Trajanje liječenja razlikuje se ovisno o težini nedostatka željeza. Obično je potrebno 3 – 6 mjeseci liječenja ili duže u slučaju perzistirajućih podležućih patoloških stanja.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- preopterećenje željezom, osobito normo- ili hipersideremične anemije kao što su talasemija, refraktorna anemija, anemija zbog medularne insuficijencije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Kontrola učinkovitosti liječenja:

Kontrola učinkovitosti korisna je tek nakon 3 mjeseca od početka liječenja: to treba uključiti korekciju anemije (hemoglobin, srednji korpuskularni volumen) i obnovu zaliha željeza (serumski feritin, serumski transferinski receptor i koeficijent zasićenja transferina).

Visoke doze (10 – 20 puta veće od uobičajenih) pripravaka koji sadrže željezo mogu uzrokovati trovanje, posebice u djece. Potrebno je posebno paziti u slučaju uzimanja ostalih dodataka prehrani i/ili dodataka koji sadrže soli željeza.

Liječenje željezom treba oprezno primjenjivati u bolesnika s hemolitičnom anemijom, hemoglobinopatijom, mijelodisplazijom i ostalim bolestima koje utječu na zalihe željeza ili apsorpciju željeza.

Hiposideremija povezana s upalnim sindromima ne reagira na liječenje željezom.

Aspiracija tableta željezovog sulfata može uzrokovati nekrozu bronhijalne sluznice, što može prouzročiti kašalj, hemoptizu, bronhostenozu i/ili plućnu infekciju (čak i ako se aspiracija dogodila nekoliko dana ili mjeseci prije pojave tih simptoma). Stariji bolesnici i bolesnici koji imaju poteškoća s gutanjem trebaju se liječiti tabletama željezovog sulfata samo nakon pažljive procjene rizika od aspiracije u pojedinog bolesnika. Treba razmotriti alternativne oblike. Bolesnici trebaju potražiti savjet liječnika ako sumnjaju na aspiraciju (vidjeti dio 4.8).

Prema podacima iz literature prijavljeni su rijetki slučajevi gastrointestinalne melanoze u starijih bolesnika koji su primali dodatke prehrani sa željezom i koji su imali kroničnu bubrežnu bolest, dijabetes i/ili hipertenziju te su bili liječeni s više lijekova za te bolesti. Ta melanoza može ometati operaciju probavnog sustava i treba je razmotriti, osobito ako je operacija planirana. Zbog tog rizika preporučuje se upozoriti kirurga na kontinuiranu nadoknadu željeza (vidjeti dio 4.8).

Prema podacima iz literature prijavljeni su slučajevi želučanog ulkusa i želučanog krvarenja u bolesnika liječenih tabletama željezovog sulfata (nepoznate formulacije). U tom slučaju preporučuje se prijelaz na tekući oblik željezovog sulfata.

Prema podacima iz literature, slučajevi gastrointestinalnih nuspojava i promjena u navikama pražnjenja crijeva nakon početka liječenja manje su prijavljeni u bolesnika kojima je primijenjeno naizmjenično doziranje u odnosu na dnevnu dozu oralne nadoknade željeza (vidjeti dio 4.2).

Mjere opreza pri upotrebi

Zbog rizika od pojave čireva u ustima i promjene boje na zubima tablete se ne smiju cucati, žvakati ili držati u ustima, već se moraju progutati cijele s vodom.

Lijek Tardyferon sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, što znači da je u osnovi „bez natrija“.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija koja se ne preporučuje:

Željezo (soli) (primijenjeno injekcijom)

Lipotimija ili čak šok koji se pripisuje brzom oslobađanju željeza iz njegova složenog oblika te zasićenje transferina.

Kloramfenikol

Kloramfenikol može odgoditi odgovor na terapiju željezom.

Kombinacije koje zahtijevaju posebne mjere opreza pri upotrebi

Bisfosfonati

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije bisfosfonata stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Ciklini (primjena kroz usta)

Tetraciklini i derivati tetraciklina

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije ciklina i željeza stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Fluorokinoloni

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije fluorokinolona stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Antacidi – lijekovi koji sadrže kalcij, aluminij i magnezij (magnezijev trisilikat)

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza.

Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Penicilamin

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije penicilamina stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju. Povećava rizik od toksičnosti D-penicilamina kada se liječenje željezovim sulfatom prekine. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Hormoni štitnjače/tiroksin

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije tiroksina stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju, što dovodi do hipotiroksinemije. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)

U slučaju liječničke preporuke za istodobnu primjenu željeza i NSAIL-ova treba ih uzimati s hranom da bi se smanjila iritacija probavnog sustava i rizik od krvarenja povezan s NSAIL-ovima.

Kolestiramin

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza. Željezo treba uzimati 1 do 2 sata prije ili 4 do 6 sati nakon kolestiramina.

Kalcij, cink

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza zbog uzimanja kalcija i cinka.

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije cinka zbog uzimanja soli željeza. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Metildopa, levodopa, karbidopa

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije derivata dople stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju.

Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Inhibitori integraze

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije inhibitora integraze

Biktegravir

Gastrointestinalna apsorpcija biktegravira smanjena je za dvije trećine kada se oba lijeka uzimaju istovremeno ili na prazan želudac. Biktegravir treba uzeti najmanje 2 sata prije soli željeza ili s hranom.

Dolutegravir: dolutegravir treba uzeti najmanje 2 sata prije ili 6 sati nakon soli željeza ili s hranom.

Drugi inhibitori integraze

Mora postojati vremenski razmak između uzimanja dva lijeka u skladu s uputama za propisivanje inhibitora integraze, ali taj razmak ne smije biti kraći od 2 sata.

Trientin

Smanjena apsorpcija soli željeza u probavnom sustavu. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Entakapon

Smanjenje apsorpcije entakapona i soli željeza u probavnom sustavu stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata.

Cefdinir

Apsorpcija cefdinira u probavnom sustavu je smanjena, a može se pojaviti crvenkasta stolica zbog stvaranja neapsorpcijskog kompleksa između iona željeza i cefdinira ili jednog od njegovih metabolita.

Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene tih lijekova moraju proći najmanje 2 sata. Bolesnika treba pratiti zbog pojave crvenkaste stolice.

Kombinacije koje treba razmotriti

Acetohidroksamska kiselina

Smanjena apsorpcija acetohidroksamske kiseline i soli željeza u probavnom sustavu.

Drugi oblici interakcija

Fitinske kiseline (žitarice od cjelovitog zrna), polifenoli (čaj, kava, crno vino), kalcij (mlijeko, mliječni proizvodi) i neki proteini (jaja) značajno inhibiraju apsorpciju željeza.

Između uzimanja soli željeza i te hrane moraju proći najmanje 2 sata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje namjenska ispitivanja provedena među trudnicama u prvom tromjesečju koja bi omogućila procjenu rizika od malformacija. Postoji puno bibliografskih podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda izloženosti) u drugom i trećem tromjesečju koji ne ukazuju na malformativnu ili feto/neonatalnu toksičnost. Podaci iz kliničkih ispitivanja ne pokazuju učinak dodavanja željeza tijekom trudnoće na porođajnu težinu, nedonoščad i neonatalnu smrt.

Zaključak je da se lijek Tardyferon može upotrebljavati tijekom trudnoće ako je klinički potrebno.

Dojenje

U majčinom mlijeku prisutne su male količine željeza. Njihova koncentracija ne ovisi o majčinom unosu hrane. Dakle, ne očekuju se učinci na novorođenče/dojenče.

Lijek Tardyferon može se upotrebljavati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja provedena na životinjama ne upućuju na bilo kakve učinke na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tardyferon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

U sljedećoj tablici navode se nuspojave lijeka koje su zapažene u sedam kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovao ukupno 1051 bolesnik: 649 njih uzimalo je lijek Tardyferon za koji tijekom postmarketinškog iskustva ili u literaturi procjena uzročne povezanosti „nije bila isključena”.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i navode se u nastavku kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznate (nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka).

ORGANSKI SUSTAV	Preporučeni izrazi prema MedDRA <i>učestalost</i>		
	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Nepoznato</i>
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcija preosjetljivosti
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Edem grkljana	*Plućna nekroza *Granulom u plućima *Bronhostenoza *Ulkus ždrijela
Poremećaji probavnog sustava	Zatvor Proljev Abdominalna distenzija Bol u trbuhu Promjena boje stolice Mučnina	Abnormalna stolica Dispepsija Povraćanje Gastritis	*Lezije jednjaka *Ulkus jednjaka **Promjena boje na zubima **Ulkus u ustima Gastrointestinalna melanoza (vidjeti dio 4.4) Želučano krvarenje Ulkus na želucu Krvarenje želučanog ulkusa Erozivni gastritis (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež Eritematozni osip	Urtikarija
-----------------------------------	--	-----------------------------	------------

*Bolesnici, posebice oni stariji i bolesnici s poremećajima gutanja, također mogu biti izloženi riziku od pojave lezija jednjaka (ulkusa jednjaka), ulkusa u grlu, bronhijalnog granuloma i/ili nekroze, što u slučaju aspiracije tableta željezovog sulfata može dovesti do bronhostenoze (vidjeti dio 4.4).

**Promjena boje na zubima i čirevi u ustima zbog neispravne primjene kada se tablete žvaču, cuclaju ili drže u ustima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja željezom, osobito u djece. Rizik od toksičnosti zbog predoziranja počinje pri dozi od 20 mg/kg elementarnog željeza i povećava se pri dozi od 60 mg/kg ili više.

Simptomi

Trovanje željezom ima 5 uzastopnih simptomatskih faza:

- Gastrointestinalna faza, koja uključuje iritaciju sluznice probavnog sustava, u većini slučajeva praćena je bolovima u trbuhu – mučnina, povraćanje, proljev i krvarenje (hematemeza, melena), koji mogu prerasti u nekrozu.
- Latentna faza bez kliničkih simptoma, s poboljšanjem ili nestankom probavnih simptoma.
- Sistemska faza s pojavom metaboličke acidoze anionskog jaza, koagulopatije i hemodinamske nestabilnosti (hipovolemija, hipotenzija) s hipoperfuzijom organa (akutno zatajenje bubrega, letargija i koma, često s konvulzijama), što može napredovati do šoka.
- Faza hepatotoksičnosti, koja može varirati od povišenih razina transaminaza do koagulopatije i jetrene encefalopatije.
- Neko vrijeme nakon trovanja moguća je gastrointestinalna stenoza zbog zacjeljivanja rana u probavnom sustavu. Stoga se preporučuje praćenje znakova upozorenja.

Dijagnoza se prvenstveno temelji na kliničkim simptomima, a dokazuje se povišenim razinama željeza u serumu i rendgenskom snimkom abdomena (koja potvrđuje prisutnost tableta željeza u probavnom sustavu).

Liječenje

Liječenje treba započeti što je prije moguće:

- Simptomatsko liječenje: potrebno je pažljivo praćenje bolesnika. Šok, dehidracija i acidobazna neravnoteža trebaju se liječiti u skladu sa standardnom praksom u specijalističkom okruženju (održavanje bolesnikovog disanja, volumena krvi, ravnoteže vode i elektrolita te količine mokraće).
- Gastrointestinalna dekontaminacija: gastrointestinalna dekontaminacija u određenim slučajevima može se razmotriti u specijaliziranim okruženjima, ali se ne smije koristiti rutinski. Osobito se može razmotriti ispiranje cijelog crijeva otopinom polietilen glikola ako postoji velik broj tableta željeza ili konkrementa u probavnom sustavu koji su vidljivi na rendgenskoj snimci bolesnika. Zatim je treba provoditi dok se otpadna voda ne razbistri.
- Terapija keliranjem željeza: Ovisno o koncentraciji željeza u serumu i težini ili postojanosti simptoma, u slučajevima teškog trovanja može se preporučiti uporaba kelirajućeg sredstva. Referentni lijek je deferoksamin. Za daljnje informacije pogledajte SmPC za deferoksamin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje slabokrvnosti (antianemici), pripravci željeza
ATK oznaka: B03AA07

Željezo je esencijalna mineralna hranjiva tvar koja ima ključnu fiziološku ulogu te je potrebno za brojne funkcije poput prijenosa kisika, proizvodnju adenozin trifosfata (ATP), sintezu DNK-a i prijenos elektrona.

Mehanizam djelovanja

Kao središnji atom hema, željezo je sastavni dio hemoglobina, a važno je i za eritropoezu.

Farmakodinamički učinci

Željezo se razlikuje od ostalih minerala jer se ravnoteža željeza u ljudskom tijelu regulira isključivo apsorpcijom jer ne postoji fiziološki mehanizam za izlučivanje. Unos željezovog sulfata (FeSO_4) olakšava dvovalentni transporter metalnih iona (DMT1) koji se veže na protone u proksimalnom tankom crijevu (dvanaesnik i proksimalni jejunum). Kapacitet apsorpcije u anemičnih bolesnika može biti mnogo veći od kapaciteta u zdravih osoba, pri čemu je površina apsorpcije značajno distalno proširena. Proces apsorpcije osjetljiv je na mnoge prehranbene i ostale čimbenike koji mogu ometati taj proces, što dovodi do nedovoljne apsorpcije, a posljedično i do nedostatka željeza.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja pokazala su da do zadovoljavajućeg hematološkog odgovora (modifikacija hemoglobina) i obnove zaliha željeza (normalizacija feritina) dolazi primjenom željezovog sulfata kroz usta.

Posebna farmaceutska formulacija lijeka Tardyferon (željezo kao suhi željezov sulfat) omogućuje mu da se prilagodi promjenjivim uvjetima apsorpcije u tijelu u slučajevima anemije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija željeza aktivan je proces koji se uglavnom odvija u dvanaesniku i višem jejunumu. Kombinacija željezovog sulfata i pomoćnih tvari omogućuje postupno i kontinuirano oslobađanje željeza. Apsorpcija se povećava kada su zalihe željeza potrošene, a smanjuje se kada zaliha željeza ima dovoljno.

Nakon oralne doze željezovog sulfata, vršna koncentracija željeza u serumu postiže se unutar otprilike 2 sata.

Međutim, u slučaju lijeka Tardyferon, maksimalne razine željeza u plazmi u većini slučajeva postižu se 7 sati nakon primjene kroz usta dviju tableta s produljenim oslobađanjem (što odgovara 160 mg željeza).

Apsorpcija je proporcionalna količini doze željezovog sulfata; poluvijek je otprilike 6 sati. Obično se apsorbira od 10 do 35 % oralne doze, ali u slučaju nedostatka željeza, kada su vrijednosti hemoglobina niske, a zalihe željeza potrošene, taj se postotak penje na 80 – 95 %.

Istodoban unos određene hrane ili istodobna primjena određenih lijekova može utjecati na apsorpciju (vidjeti dio 4.5).

Distribucija

U tijelu se zalihe željeza primarno nalaze u koštanoj srži (eritroblasti) i eritrocitima, jetri i slezeni. Željezo se kroz krvotok prenosi transferinom, pretežno u koštanu srž, gdje ulazi u

hemoglobin; ostatak se nalazi u feritinu ili hemosiderinu u obliku zaliha ili kao mioglobin, s manjim količinama u enzimima koji sadrže hem ili u plazmi kada je željezo vezano za transferin.

Željezo prolazi kroz placentu te se male količine mogu nalaziti u majčinu mlijeku (vidjeti dio 4.6).

Biotransformacija

Željezo je metalni ion koji se ne metabolizira u jetri.

Eliminacija

Aktivni mehanizam za izlučivanje željeza ne postoji.

Višak željeza ne apsorbira se u intestinalnom sustavu i uglavnom se eliminira putem fecesa. Željezo se obično izlučuje putem ljuštenja epitelnih stanica te u urinu i znoju. Ostali slučajevi poput menstruacije, trudnoće, dojenja i patoloških stanja mogu uzrokovati dodatan gubitak željeza. Najveći dio željeza koji se oslobađa nakon razgradnje hemoglobina tijelo ponovno upotrebljava za sintezu hemoglobina.

Procjenjuje se da zdrava osoba u prosjeku izluči 0,8 – 1 mg željeza dnevno.

Glavni putevi eliminacije su probavni sustav (ljuštenje enterocita, razgradnja hema zbog ekstravazacije crvenih krvnih stanica), mokraćni sustav i koža.

Višak željeza u probavnom sustavu uglavnom se eliminira putem fecesa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude pri predloženim dozama na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Maltodekstrin, celuloza, mikrokristalična, trietilcitrat, talk, disperzija kopolimera amonio-metakrilat, vrsta B (Eudragit RS 30D), disperzija kopolimera amonio-metakrilat, vrsta A (Eudragit RL 30D), gliceroldibehenat.

Ovojnica tablete

Titanijev dioksid (E171), Sepifilm LP010*, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), trietilcitrat

* sastav tvari za oblaganje Sepifilm LP010: hipromeloza, celuloza, mikrokristalična, stearatna kiselina.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/aluminijski blisteri.

Veličine pakiranja od 20, 30, 60 ili 90 tableta s produljenim oslobađanjem. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 – Lavaur
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-374611068

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. siječnja 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. lipnja 2025.