

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tardyferon 20 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 20 mg elementarnog željeza u obliku željezovog (II) sulfata heptahidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (u 1 ml): sorbitol (E 420) (360 mg), propilenglikol (E 1520) (12 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Žuta do narančasta oralna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje anemije uzrokovane nedostatkom željeza u djece u dobi od 2 godine i odraslih.
Sprječavanje pojave anemije uzrokovane nedostatkom željeza u trudnica kada se ne može osigurati dovoljan unos željeza hranom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje u trudnica se mora započeti samo u dogovoru s liječnikom ili primaljom.

Doziranje

Sljedeće preporuke za doziranje odnose se na elementarno željezo.

- *Liječenje anemije uzrokovane nedostatkom željeza*

Odrasla populacija (uključujući trudnice)

50 do 100 mg jednom dnevno (doza mjerena izravno pomoću graduirane pipete)

Pedijatrijska populacija

Djeca u dobi od 2 do 10 godina

- Od 15 do 20 kg: 30 do 40 mg jednom dnevno (doza mjerena izravno pomoću graduirane pipete)
- Od 20 do 35 kg: 40 do 50 mg jednom dnevno (doza mjerena izravno s pomoću graduirane pipete)

Djeca starija od 10 godina

50 do 100 mg jednom dnevno (doza mjerena izravno pomoću graduirane pipete)

- *Sprječavanje pojave anemije uzrokovane nedostatkom željeza u trudnica*

50 mg jednom dnevno (doza mjerena izravno pomoću graduirane pipete).

H A L M E D

20 - 12 - 2024

ODOBRENO

Način primjene

Kroz usta.

- 1) Oralnu otopinu uvijek treba povući koristeći graduiranu pipetu koja se nalazi u kutiji. Lijek treba povući do oznake koja je najbliža propisanoj dozi (oznaka svakih 10 mg).
- 2) Nakon što se lijek razrijedi u $\frac{1}{2}$ čaše vode, mora se odmah primijeniti.
- 3) Lijek se mora uzimati **neko vrijeme prije ili poslije obroka i mliječnih proizvoda**.
- 4) Nakon svake upotrebe bočicu treba zatvoriti, pipetu treba temeljito isprati vodom iz slavine i ostaviti da se osuši na komadu kuhinjskog papira. Zatim pipetu treba vratiti u njezinu kutiju i staviti je izvan dohvata i pogleda djece. Pipeta se nikada ne smije ostavljati odvojeno od kutije ili upute.

Trajanje liječenja

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza

Trajanje liječenja mora biti dovoljno za ispravljanje anemije i/ili obnavljanje rezervi željeza. Liječenje može trajati najmanje 3 do 6 mjeseci, ovisno o razini nedostatka željeza, a moguće i dulje ako se uzrok anemije ne kontrolira.

Sprječavanje pojave anemije uzrokovane nedostatkom željeza u trudnica

50 mg jednom dnevno tijekom posljednja 2 tromjesečja trudnoće (ili od 4. mjeseca nadalje).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Prezasićenost željezom, posebno normocitna ili hipersideremijska anemija, kao što je talasemija, refraktorna anemija, anemija zbog deficijencije koštane srži.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kontrola djelotvornosti korisna je tek nakon 3 mjeseca od početka liječenja: to treba uključiti korekciju anemije (Hb, MCV) i obnovu zaliha željeza (ferritin u serumu, transferinski receptori u serumu i koeficijent zasićenja transferina).

Posebna upozorenja

- Hiposideremija povezana s upalnim sindromima nije osjetljiva na liječenje željezom.
- Kad god je to moguće, liječenje željezom mora se kombinirati s liječenjem uzroka.
- Slučajna aspiracija tijekom primjene oralne otopine željezova sulfata može dovesti do granuloma, ozljeda i nekroze sluznice bronha, što može rezultirati kašljem, hemoptizom, stenozom bronha i/ili infekcijom pluća (čak i ako je do aspiracije došlo nekoliko dana ili mjeseci prije pojave tih simptoma). Bolesnici koji su stariji ili imaju poteškoće s gutanjem posebno su izloženi riziku od aspiracije. Bolesnici se moraju obratiti liječniku ako sumnjaju na aspiraciju.
- Prema literaturi, smeđa do crna pigmentacija gastrointestinalne sluznice (pseudomelanoza/melanoza) primijećena je u rijetkim slučajevima u starijih bolesnika koji su primali nadomjeske željeza i koji pate od kroničnog zatajenja bubrega, dijabetesa i/ili hipertenzije. Takva pigmentacija može ometati operaciju probavnog sustava i stoga se mora uzeti u obzir, osobito ako je operacija zakazana. S obzirom na taj rizik, preporučuje se unaprijed upozoriti kirurga na uzimanje nadomjeska željeza u tijeku (vidjeti dio 4.8).
- Tardyferon oralna otopina se ne smije uzimati ako bolesnici također primaju injekcije željeza (vidjeti dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija).
- Tardyferon oralna otopina sadrži sorbitol (E 420). Sorbitol (E 420) je izvor fruktoze. Bolesnici s intolerancijom na neke šećere ili u kojih je dijagnosticirana nasljedna intolerancija na fruktozu, rijetka genetska bolest koja dovodi do malapsorpcije fruktoze, ne smiju uzimati ovaj lijek.
- Tardyferon oralna otopina sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po ml, tj. zanemarive količine natrija.
- Tardyferon oralna otopina sadrži 12 mg propilenglikola (E 1520) u jednom ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacija koja se ne preporučuje

Željezo (soli) (injektiranjem)

Lipotimija ili šok zbog brzog oslobađanja željeza iz njegovog kompleksnog oblika i zasićenja transferina.

Kombinacije za koje su potrebne posebne mjere opreza pri uporabi

Bisfosfonati

Smanjena apsorpcija bisfosfonata u gastrointestinalnom sustavu stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Ciklini (oralna primjena) – tetraciklini i derivati tetraciklina

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije tetraciklina i željeza stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Fluorokinoloni

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije fluorokinolona stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Metildopa/levodopa/karbidopa

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije doped stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Penicilamin

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije penicilamina stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa. Kada se prekine liječenje željezovim sulfatom, povećava se rizik od toksičnosti D-penicilamina. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Hormoni štitnjače (npr. levotiroksin, liotironin)

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije hormona štitnjače stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa što dovodi do hipotiroksinemije. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

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

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Kolestiramin

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

Kalcij/cink/stroncij

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza zbog kalcija i cinka.

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije cinka i stroncija zbog soli željeza.

Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Inhibitori integraze (npr. biktegravir, dolutegravir, elvitegravir i raltegravir)

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije inhibitora integraze. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Biktegraviru je smanjena apsorpcija za gotovo dvije trećine ako se uzima istovremeno ili na prazan želudac. Biktegravir se mora uzimati najmanje dva sata prije soli željeza ili ga uzeti zajedno s hranom.

Trientin

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Entakapon

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije i entakapona i soli željeza stvaranjem slabo apsorbirajućih kompleksa. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, između primjene jednog i drugog lijeka moraju proći najmanje dva sata.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Acetohidroksamatna kiselina

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije i acetohidroksamatne kiseline i soli željeza.

Ostale interakcije

Fitinske kiseline (cjelovite žitarice), polifenoli (čaj, kava, crno vino), kalcij (mlijeko i mliječni proizvodi) i neke bjelanjčevine (jaja) značajno inhibiraju apsorpciju željeza. Između uzimanja soli željeza i te hrane moraju proći najmanje dva sata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primjeni željeza tijekom prvog tromjesečja trudnoće, ali u literaturi nisu zabilježeni malformativni učinci.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Dostupna je velika količina bibliografskih podataka u trudnica (više od 1000 trudnoća) tijekom drugog i trećeg tromjesečja i ne ukazuju na fetonatalnu ili neonatalnu toksičnost. Podaci iz kliničkih ispitivanja ne pokazuju utjecaj nadomjeska željeza tijekom trudnoće na porođajnu težinu, prijevremeni porod ili neonatalnu smrt. Tardyferon se može uzimati tijekom trudnoće ako je klinički potrebno.

Dojenje

Male količine željeza prisutne su u majčinom mlijeku. Na njegovu koncentraciju ne utječe majčin unos hranom. Stoga se ne očekuje nikakav učinak u novorođenčadi/dojenčadi.

Tardyferon se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju željeza na plodnost u ljudi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na ikakav učinak na mušku ili žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

U tablici u nastavku prikazuju se nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima (7 ispitivanja na ukupno 1051 bolesnika, od kojih je 649 uzimalo tablete Tardyferon) i za koje se ne može isključiti uzročno-posljedična veza s lijekom.

Nuspojave su klasificirane na temelju klasifikacije organskih sustava MedDRA i navedene su u nastavku kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	Preferirani MedDRA termini		
	Učestalost		
	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava			Preosjetljivost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Laringealni edem	
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija Proljev Distenzija abdomena Bol u abdomenu Promijenjena boje stolice Mučnina	Abnormalna stolica Dispepsija Povraćanje Gastritis	Promjena boje zuba Gastrointestinalna melanoza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež Eritematozni osip	Urtikarija

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 se traži 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 od predoziranja započinje s dozom od 20 mg/kg elementarnog željeza, a rizik raste s dozama od 60 mg/kg ili višim.

Simptomi

Trovanje željezom ima pet uzastopnih simptomatskih faza:

- Gastrointestinalna faza koja uključuje iritaciju gastrointestinalne sluznice – u kombinaciji s bolovima u abdomenu u većini slučajeva – mučnina, povraćanje, proljev i krvarenje (hematemeza, melena), što se može razviti u nekrozu.
- Latentna faza bez kliničkih simptoma, s poboljšanjem ili nestankom gastrointestinalnih simptoma.
- Sistemska faza s pojavom metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom, koagulopatije i hemodinamske nestabilnosti (hipovolemija, hipotenzija) s hipoperfuzijom organa (akutno zatajenje bubrega, letargija i koma, često s konvulzijama), koja može napredovati do šoka.
- Hepatotoksična faza koja može varirati od povišenih transaminaza do koagulopatije i hepatičke encefalopatije.
- Neko vrijeme nakon trovanja moguće su gastrointestinalne stenoze kao posljedica zacjeljivanja gastrointestinalnih rana. Stoga se preporučuje praćenje vidljivih znakova.

Dijagnoza se prvenstveno temelji na kliničkim simptomima, a očituje se povišenim razinama željeza u serumu.

Liječenje

Liječenje mora započeti što je prije moguće:

- Simptomatsko liječenje: potrebno je rigorozno praćenje bolesnika. Šok, dehidracija i abnormalnosti acidobazne ravnoteže liječe se u skladu sa standardnom praksom u specijaliziranom okruženju (održavanje bolesnikova disanja, volumena krvi, ravnoteže vode i

- elektrolita i izlučivanja mokraće).
- Gastrointestinalna dekontaminacija: gastrointestinalna dekontaminacija može se razmotriti u specijaliziranim okruženjima u određenim situacijama, ali se ne smije primjenjivati rutinski. Posebno se može razmotriti ispiranje cijelog crijeva otopinom polietilenglikola.
- Terapija keliranjem željeza: ovisno o koncentracijama željeza u serumu i težini ili postojanosti simptoma, u slučaju teškog trovanja može se preporučiti uporaba kelatora. Referentna je terapija deferoksaminom. Daljnje informacije potražite u Sažetku opisa svojstava lijeka deferoksamin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje slabokrvnosti, pripravci željeza, ATK oznaka: B03AA07.

Željezo je esencijalna hranjiva tvar koja ima ključnu fiziološku ulogu i neophodno je za brojne funkcije, kao što su prijenos kisika, proizvodnja ATP-a, sinteza DNK-a i prijenos elektrona.

Mehanizam djelovanja

Tardyferon oralna otopina sadrži željezo u obliku stabilnog željezovog sulfata.

Ova je otopina osmišljena za isporuku željeza, središnjeg atoma hema. Sastavni je dio hemoglobina, a neophodan je i za eritropoezu. Željezo upotrebljavaju tjelesni proteini koji osiguravaju prijenos, skladištenje i obradu željeza (odnosno transferin, feritin i hemoglobin).

Farmakodinamički učinci

Željezo je fiziološki sastojak tijela i nalazi se u brojnim organima. Uključen je u niz fizioloških funkcija (sinteza hemoglobina, mioglobina i supstrat u određenim enzimskim reakcijama).

U slučaju nedostatka željeza te su funkcije poremećene. Obnavljanjem rezervi željeza oralnim liječenjem te se fiziološke funkcije normaliziraju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja pokazala su da su hematološki odgovor i obnova zaliha željeza postignuti oralnom primjenom željeza.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija željeza aktivan je proces koji se uglavnom odvija u duodenumu i proksimalnom jejunumu.

Apsorpcija se povećava kada su rezerve željeza iscrpljene, a smanjuje se kada su rezerve željeza dovoljne. Određena hrana i piće te istodobna primjena određenih lijekova mogu utjecati na apsorpciju željeza (vidjeti dio 4.5).

Distribucija

U tijelu se rezerve željeza uglavnom nalaze u koštanoj srži (eritroblasti), eritrocitima, jetri i slezeni.

U krvi transferin prenosi željezo uglavnom do koštane srži, gdje se ugrađuje u hemoglobin.

Biotransformacija

Željezo je metalni ion koji se ne metabolizira u jetri.

Eliminacija

Ne postoji aktivan mehanizam za izlučivanje željeza.

Prosječno izlučivanje željeza u zdravih osoba procjenjuje se na 0,8-1 mg na dan.

Željezo se primarno eliminira putem gastrointestinalnog sustava (deskvacija enterocita, razgradnja hema nastalog ekstravazacijom crvenih krvnih stanica), urogenitalnog sustava i kože.

Višak željeza nakon probave eliminira se u stolici.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pedijatrijsku populaciju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude koji uzimaju predloženu dozu na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sorbitol, tekući, nekristalizirajući (E 420)

Aroma naranče*

Sulfatna kiselina

Natrijev propionat

Saharinnatrij

Voda, pročišćena

*Sastojci arome naranče: acetaldehid, oktanal, nonanal, dekanal, etilbutirat, citronelal, voda, citral, linalol, eterično ulje naranče, propilenglikol (E 1520).

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu provedena ispitivanja kompatibilnosti.

6.3 Rok valjanosti

Neotvoreno: 3 godine.

Nakon otvaranja: 2 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati bočicu u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Čuvati bočicu i graduiranu pipetu zajedno u kutiji između korištenja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

90 ml oralne otopine u smeđoj (tip III) staklenoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu. Veličina pakiranja: jedna bočica. Jedna pipeta od 5 ml (PE), s graduiranim oznakama od 10 do 100 mg (oznaka svakih 10 mg) priložena je za upotrebu kroz usta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

H A L M E D
20 - 12 - 2024
O D O B R E N O

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

HR-H-440074818

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. srpnja 2023.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2024.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).

HALMED
20 - 12 - 2024
ODOBRENO