

## 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 247,25 mg željezovog(II) sulfata, suhog (što odgovara 80 mg iona Fe<sup>2+</sup>).

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

Indicirano samo u odraslih i djece starije od 10 godina.

Za primjenu kroz usta.

##### 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).

##### Način primjene:

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.

Kad god se izostavi primjena jedne ili više doza, liječenje se treba nastaviti istim doziranjem.

##### Trajanje liječenja:

Liječenje je potrebno nastaviti do normalizacije razina hematoloških parametara.

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 podležećih patoloških stanja.

Provjera djelotvornosti korisna je samo nakon 3 mjeseca liječenja: to treba uključivati ispravljanje anemije (hemoglobin, prosječni volumen eritrocita) i obnovu zaliha željeza (serumski feritin, receptor serumskog transferina i koeficijent zasićenja transferina).

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- hemosideroza,
- hemokromatoza,
- hemolitična anemija,
- bolesnici koji često primaju transfuzije krvi,
- istodobna parenteralna terapija željezom,
- prisutnost divertikula u crijevima ili bilo koja crijevna opstrukcija.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

#### Upozorenja:

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.

Lijek Tardyferon potrebno je oprezno primjenjivati u bolesnika s hemolitičnom anemijom, hemoglobinopatijom, mijelodisplazijom i ostalim bolestima koje utječu na zalihe željeza ili apsorpciju željeza.

Liječenje željezom mora se, koliko god je to moguće, kombinirati s liječenjem uzroka. Hiposideremija povezana s upalnim sindromima ne reagira na liječenje željezom.

Bolesnici, posebice oni stariji i bolesnici s poremećajima gutanja, također mogu biti izloženi riziku od pojave lezija jednjaka, bronhijalnog granuloma i/ili nekroze, što u slučaju pogrešnog puta primjene lijeka može dovesti do bronhostenoze (vidjeti dio 4.8).

Na temelju podataka iz literature, slučajevi gastrointestinalne melanoze prijavljeni su u starijih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, dijabetesom i/ili povišenim krvnim tlakom koji su uzimali nekoliko lijekova za te bolesti i dodatke koji sadrže željezo za liječenje povezane anemije (vidjeti dio 4.8).

#### Mjere opreza pri upotrebi

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

### 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, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od 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, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od najmanje 2 sata.

+ **fluorokinoloni:**

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije fluorokinolona stvaranjem kompleksa koji se slabo apsorbiraju. Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od najmanje 2 sata.

+ **antacidi:** lijekovi koji sadrže kalcij, aluminij i magnezij (magnezijev trisilikat)

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza.

Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od 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, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od 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, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od najmanje 2 sata.

+ **nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)**

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

+ **kolestiramin**

Smanjenje gastrointestinalne apsorpcije soli željeza. Željezo je potrebno 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, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od najmanje 2 sata.

+ **metildopa, levodopa, karbidopa**

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

Ako se oba lijeka uzimaju istodobno, potrebno je napraviti pauzu između primjene svakog lijeka od najmanje 2 sata.

+ **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.

Potrebno je napraviti pauzu između uzimanja soli željeza i ove hrane (najmanje 2 sata).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Namjenska ispitivanja među trudnicama nisu provedena. Međutim, u kontekstu dobro poznatog lijeka, dostupna je velika količina bibliografskih podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda izloženosti) koji upućuju na to da ne postoji toksičnost koja bi dovela do malformacija ili utjecala na fetus/novorodenče. Također, ispitivanja provedena na životinjama ne upućuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

### Dojenje

Soli željeza izlučuju se u majčino mlijeko, ali se pri terapijskim dozama ne očekuju 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 procjena uzročne povezanosti „nije bila isključena”, **tijekom iskustava nakon stavljanja lijeka u promet ili u literaturi**.

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

ORGANSKI SUSTAV (klasifikacija prema MedDRA-i)	ČESTO ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	MANJE ČESTO ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	NEPOZNATO (nije moguće procijeniti na temelju dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcija preosjetljivosti, urtikarija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Edem grkljana	*Plućna nekroza, *granulom u plućima, *bronhostenoza
Poremećaji probavnog sustava	Zatvor, proljev, abdominalna distenzija, bol u trbuhu, promjena boje stolice, mučnina	Abnormalna stolica, dispepsija, povraćanje, gastritis	**Promjena boje na zubima, **čirevi u ustima, *lezije jednjaka  gastrointestinalna melanoza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež, eritematozni osip	
-----------------------------------	--	---------------------------	--

\*Bolesnici, posebice oni stariji i bolesnici s poremećajima gutanja, također mogu biti izloženi riziku od pojave lezija jednjaka, bronhijalnog granuloma i/ili nekroze, što u slučaju pogrešnog puta primjene lijeka može dovesti do bronhostenoze (vidjeti dio 4.4).

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

#### Ostale posebne populacije:

Slučajevi gastrointestinalne melanoze prijavljeni su s nepoznatom učestalošću u literaturi u starijih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, dijabetesom i/ili povišenim krvnim tlakom koji su uzimali nekoliko lijekova za te bolesti i dodatke koji sadrže željezo za liječenje povezane anemije (vidjeti dio 4.4).

#### 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**

U djece i odraslih rizik od toksičnosti željeza počinje pri dozi elementarnog željeza od 20 mg po kilogramu tjelesne težine, ali je veći pri dozi elementarnog željeza od 60 mg po kilogramu tjelesne težine.

#### Simptomi trovanja

Klasično trovanje željezom odvija se u pet kliničkih faza: gastrointestinalna faza (uključujući znakove iritacije probavnog trakta ili nekroze sluznice probavnog trakta, pri čemu u većini slučajeva također dolazi do boli u truhu, mučnine, povraćanja i proljeva), faza mirovanja, šok i faza metaboličke acidoze, nakon čega slijedi zatajenje jetre i bubrega, faza hepatotoksičnosti i faza opstrukcije crijeva.

Dijagnoza akutnog trovanja željezom temelji se na kliničkim simptomima, povišenoj razini željeza u serumu (otprilike 2 do 9 sati nakon izlaganja) te na rendgenskom pregledu abdomena (ako je osoba uzimala tablete koje sadrže željezo).

#### Liječenje akutnog trovanja željezom

##### *Simptomatsko liječenje:*

Pažljivo praćenje bolesnika, održavanje disanja i cirkulacije krvi (ravnoteža tekućina i elektrolita). Ako je potrebno, poduzimaju se mjere protiv šoka.

##### *Dekontaminacija probavnog trakta:*

Moguće je izvršiti radiografiju abdomena da bi se potvrdila prisutnost tableta koje sadrže željezo u probavnom traktu (želudac ili tanko crijevo).

U slučaju konzumacije velike količine tableta koje sadrže željezo (ako je željezo uneseno u količini većoj od 20 mg/kg ili se radi o simptomatskom višku željeza) te samo ako je do konzumacije došlo 1 sat prije, moguće je ukloniti dio konzumiranog željeza putem dekontaminacije probavnog trakta koju je potrebno izvršiti isključivo u bolnici:

- Izazivanje povraćanja ako je bolesnik pri svijesti i može surađivati (npr. pomoću vode sa sapunom ili mlake slane vode).
- Također je moguće primijeniti laksativ s makrogolom ili izvršiti ispiranje cijelog crijeva (npr. otopina polietilenglikola za ispiranje može se davati pri količini od 15 do 40 ml/kg po satu tijekom 4 – 8 sati). Navedeno je indicirano kada razina željeza u serumu nastavlja rasti unatoč učinkovitom povraćanju.

Nakon ispiranja abdomena potrebno je izvršiti radiografski pregled u svrhu pronalaska dodatnih tableta ili njihovih dijelova koje sadrže željezo.

*Oprez:* dekontaminacija probavnog trakta je moguća, ali ne bi se smjela rutinski izvršavati pri postupanju u slučaju trovanja željezom.

*Kelacijska terapija povišene razine željeza:*

U slučaju teškog trovanja, referentna terapija za trovanje željezom je deferoksamin koji se primjenjuje intravenskim putem. Za više informacija pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka za deferoksamin.

Dimerkaprol je kontraindiciran u slučaju trovanja željezom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Pripravci željeza.

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 ( $\text{FeSO}_4$ ) 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 (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 iona  $Fe^{2+}$ ).

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, ovaj 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 traktu 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. Daleko 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 trakt (ljuštenje enterocita, razgradnja hema zbog ekstravazacije crvenih krvnih stanica), mokraćni trakt 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**

Nema posebnih mjera pri čuvanju lijeka.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakiranje s 2×10, 3×10, 6×10 i 6×15 termičko-hermetički zatvorenih blistera od PVC-a/PVDC-a/aluminija.

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 – Lavour  
Francuska

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

HR-H-374611068

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. siječanj 2022.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. svibanj 2022.



**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04. veljače 2023.