

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.

Sprječavanje pojave anemije uzrokovane nedostatkom željeza u trudnica kada se ne može osigurati dovoljan unos željeza hranom.

Tardyferon oralna otopina je indicirana u djece u dobi od 2 godine i odraslih.

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*

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 19 - 07 - 2023 |
| ODOBRENO |

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

Način primjene

Kroz usta.

- 1) Oralnu otopinu uvijek povucite koristeći graduiranu pipetu koja se nalazi u kutiji. Povucite lijek do oznake koja je najbliža propisanoj dozi (oznaka svakih 10 mg).
- 2) Sadržaj graduirane pipete može se razrijediti u ½ čaše vode i mora se primijeniti odmah nakon toga.
- 3) Lijek se mora uzimati neko vrijeme prije ili poslije obroka i mliječnih proizvoda.
- 4) Nakon svake upotrebe zatvorite bočicu, pipetu temeljito isperite vodom iz slavine i ostavite da se osuši na komadu kuhinjskog papira. Zatim vratite pipetu natrag u njezinu kutiju i stavite je izvan dohvata i pogleda djece. Nikada nemojte ostavljati pipetu odvojeno od kutije ili uputa.

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.

Provjera djelotvornosti lijeka korisna je tek nakon najmanje 3 mjeseca liječenja, kojom se mora provjeriti je li anemija ispravljena (Hb, MCV) i jesu li rezerve željeza obnovljene (serumski feritin, transferinski receptori u serumu i koeficijent zasićenja transferina).

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

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

Kombinacije koje se ne preporučuju (vidjeti dio 4.4)

Željezo (soli) (injektiranjem)

Lipotimija ili šok zbog brzog oslobađanja željeza u njegovom kompleksnom obliku i zbog zasićenja transferina.

Kombinacije za koje su potrebne posebne mjere opreza pri uporabi

Bisfosfonati

Smanjena apsorpcija bisfosfonata u gastrointestinalnom traktu zbog stvaranja kompleksa koji se slabo apsorbiraju.

Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate bisfosfonate (pričekajte da prođe minimalno 30 minuta, a ako je moguće, više od dva sata, ovisno o bisfosfonatu).

Kalcij

Smanjena apsorpcija željeza u gastrointestinalnom traktu zbog kalcija.

Nemojte uzimati željezo uz obroke ili s kalcijem (vidjeti dio 4.2).

Tetraciklini (oralna primjena)

Smanjena apsorpcija tetraciklina i željeza u gastrointestinalnom traktu.

Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate tetracikline (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Entakapon

Smanjena apsorpcija entakapona i željeza u gastrointestinalnom traktu zbog svojstva keliranja željeza entakapona.

Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate entakapon (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Fluorokinoloni

Smanjena apsorpcija fluorokinolona u gastrointestinalnom traktu.

Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate fluorokinolone (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Hormoni štitnjače

Smanjena apsorpcija hormona štitnjače u gastrointestinalnom traktu.

Nemojte uzimati hormone štitnjače u isto vrijeme kada uzimate željezo (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Inhibitori integraze (s biktegravirom, dolutegravirom, elvitegravirom i raltegravirom)

Smanjena apsorpcija inhibitora integraze u gastrointestinalnom traktu. Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate antiretrovirusne lijekove (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Biktegraviru je smanjena apsorpcija za gotovo dvije trećine ako se uzima istovremeno ili na prazan želudac. Uzmite biktegravir najmanje dva sata prije uzimanja željeza ili uzmite sa željezom, ali u vrijeme obroka.

Levodopa

Smanjena apsorpcija levodope u gastrointestinalnom traktu. Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate levodopu (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Metildopa

Smanjena apsorpcija metildope (stvaranje kompleksa) u gastrointestinalnom traktu. Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate metildopu (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Penicilamin

Smanjena apsorpcija penicilamina u gastrointestinalnom traktu.

Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate penicilamin (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Gastroprotektivi, antacidi, adsorbensi

Smanjena apsorpcija nekih drugih lijekova ako se uzimaju istodobno. Nemojte uzimati gastroprotektive, antacide ili adsorbense u isto vrijeme kada uzimate željezo (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Trientin

Smanjena koncentracija željeza u serumu. Nemojte uzimati trientin u isto vrijeme kada uzimate željezo.

Cink

Smanjena apsorpcija cinka u gastrointestinalnom traktu zbog željeza.

Nemojte uzimati željezo u isto vrijeme kada uzimate cink (pričekajte da prođe više od dva sata ako je moguće).

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Acetohidroksamska kiselina

Smanjena apsorpcija oba ova lijeka u gastrointestinalnom traktu zbog keliranja željeza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primjeni željeza tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ne ukazuju na učinak nadomjeska željeza tijekom trudnoće na porođajnu težinu, prijevremeni porod ili neonatalnu smrt.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ako je potrebno, može se razmotriti primjena željeza tijekom trudnoće.

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 oralna otopina 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), nakon stavljanja lijeka u promet ili u literaturi, 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):

| | Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) | Manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) | Učestalost je nepoznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka) |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | | | Preosjetljivost Urtikarija |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | Laringealni edem | |

| | | | |
|-----------------------------------|---|---|---|
| Poremećaji probavnog sustava | Konstipacija Proljev Povećani abdomen Bol u abdomenu Promijenjena boja stolice Mučnina | Abnormalna stolica Dispepsija Povraćanje Gastritis | Promjena boje zuba Gastrointestinalna melanoza |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Svrbež Eritematozna erupcija | |

Druge posebne populacije

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 (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

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.

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 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

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za pedijatrijsku populaciju.

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 trakta (deskvacija enterocita, razgradnja hema nastalog ekstravazacijom crvenih krvnih stanica), urogenitalnog trakta i kože.

Višak željeza nakon probave eliminira se u stolici.

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 Lavour

Francuska

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

/

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

| |
|-----------------------|
| H A L M E D |
| 19 - 07 - 2023 |
| ODOBRENO |