

1. IME ZDRAVILA

Tardyferon 20 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter peroralne raztopine vsebuje 20 mg elementarnega železa v obliki železovega(II) sulfata heptahidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom (za 1 ml): sorbitol (E420) (360 mg), propilenglikol (E1520) (12 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina.

Rumena do oranžna peroralna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa.

Preprečevanje anemije zaradi pomanjkanja železa pri nosečnicah, kadar ni mogoče zagotoviti zadostnega vnosa železa s hrano.

Zdravilo Tardyferon se uporablja pri otrocih, starejših od 2 let, in odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje pri nosečnicah se sme začeti le po posvetu z lečečim zdravnikom ali babico.

Odmerjanje

Spodnja priporočila za odmerjanje veljajo za elementarno železo.

– *Zdravljenje anemije zaradi pomanjkanja železa*

Odrasla populacija (vključno z nosečnicami)

50 do 100 mg enkrat na dan (odmerek, izmerjen neposredno z merilno pipeto).

Pediatrična populacija

Otroci stari od 2 do 10 let

- od 15 do 20 kg: od 30 do 40 mg enkrat na dan (odmerek, izmerjen neposredno z merilno pipeto)
- od 20 do 35 kg: od 40 do 50 mg enkrat na dan (odmerek, izmerjen neposredno z merilno pipeto)

Otroci, starejši od 10 let

50 do 100 mg enkrat na dan (odmerek, izmerjen neposredno z merilno pipeto).

– *Preprečevanje anemije zaradi pomanjkanja železa pri nosečnicah*

50 mg enkrat na dan (odmerek, izmerjen neposredno z merilno pipeto).

Način uporabe

Peroralna uporaba

- 1) Peroralno raztopino je treba vedno odmeriti z merilno pipeto, ki je priložena zdravilu. Zdravilo je treba potegniti v pipeto do merilne oznake, ki je najbližja predpisanemu odmerku (merilne oznake so na vsakih 10 mg).
- 2) Vsebino merilne pipete se lahko razredči v pol kozarca vode, zdravilo pa je treba zaužiti takoj zatem.
- 3) Zdravilo je treba vzeti nekaj časa pred obroki ali zaužitjem mlečnih izdelkov ali nekaj časa po njih.
- 4) Steklениčko je treba po vsaki uporabi zapreti, pipeto pa temeljito sprati v tekoči vodi in jo pustiti, da se posuši na kosu papirnate brisače. Nato je pipeto treba pospraviti nazaj v škatlo in jo shraniti izven dosega otrok. Pipete se nikoli ne sme pustiti ločeno od škatle ali navodila za uporabo.

Trajanje zdravljenja

Anemija zaradi pomanjkanja železa

Trajanje zdravljenja mora biti dovolj dolgo, da odpravi anemijo in/ali obnovi zaloge železa. Obdobje zdravljenja lahko traja najmanj 3 do 6 mesecev, odvisno od resnosti pomanjkanja železa, ali dlje, če vzrok anemije ni nadzorovan.

Preverjanje učinkovitosti zdravila je uporabno šele po 3 mesecih zdravljenja: to mora vključevati izboljšanje anemije (hemoglobin, povprečni volumen eritrocitov – MCV) in obnovo zaloga železa (serumski feritin, topni transferinski receptor in nasičenost transferina).

Preprečevanje anemije zaradi pomanjkanja železa pri nosečnicah

50 mg enkrat na dan v zadnjih 2 trimesečjih nosečnosti (ali od 4. meseca dalje).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobremenitev z železom, zlasti normocitna ali hipersideremična anemija, kot je talasemija, refraktarna anemija, anemija zaradi pomanjkanja kostnega mozga.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

- Hiposideremija, povezana z vnetnimi sindromi, ni občutljiva na zdravljenje z železom.
- Če je le mogoče, je treba zdravljenje z železom kombinirati z zdravljenjem vzroka.
- Nenamerna aspiracija med dajanjem peroralne raztopine železovega sulfata lahko povzroči granulome, poškodbe in nekrozo bronhialne sluznice, kar lahko povzroči kašelj, hemoptizo, bronhialno stenozo in/ali okužbo pljuč (tudi če se je aspiracija zgodila več dni ali mesecev pred pojavom teh simptomov). Pri bolnikih, ki so starejši ali imajo težave s požiranjem, še zlasti obstaja tveganje za aspiracijo. Bolniki se morajo ob sumu na aspiracijo posvetovati z zdravnikom.
- Po literaturnih podatkih so v redkih primerih pri starejših bolnikih s kronično ledvično boleznijo, diabetesom in/ali hipertenzijo ob dodajanju železa opazili rjavo do črno pigmentacijo sluznice prebavil (pseudomelanoza/melanoza). Ta pigmentacija lahko ovira operacijo prebavil in jo je zato treba upoštevati, zlasti če je operacija načrtovana. Glede na to tveganje je priporočljivo kirurga vnaprej opozoriti, da bolnik prejema dodatke železa (glejte poglavje 4.8).
- Zdravila Tardyferon ne smejo jemati bolniki, ki prejemajo tudi injekcije železa (glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).
- Zdravilo Tardyferon vsebuje sorbitol (E420). Sorbitol (E420) je vir fruktoze. Bolniki z intoleranco za nekatere sladkorje ali pri katerih je bila diagnosticirana dedna intoleranca za fruktozo (DFI), redka genetska bolezen, ki povzroči malabsorpcijo fruktoze, ne smejo jemati tega zdravila.
- Zdravilo Tardyferon vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".
- Zdravilo Tardyferon vsebuje 12 mg propilenglikola (E1520) v enem mililitru.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odsvetovane kombinacije (glejte poglavje 4.4)

Železo (soli) (z injiciranjem)

Lipotimija ali celo šok, ki nastaneta zaradi hitrega sproščanja železa iz njegove kompleksne oblike in zaradi saturacije transferina.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost

Bisfosfonati

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije bisfosfonatov z nastankom kompleksov, ki se slabo absorbirajo.

Železa se ne sme jemati sočasno z bisfosfonati (zamik mora biti najmanj 30 minut oz. več kot 2 uri, če je to mogoče, odvisno od bisfosfonata).

Kalcij

Zmanjšana absorpcija železa v prebavilih zaradi kalcija.

Železa se ne sme jemati med obrokom ali skupaj s kalcijem (glejte poglavje 4.2).

Tetraciklini (peroralno)

Zmanjšanje absorpcije tetraciklinov in železa v prebavilih.

Železa se ne sme jemati sočasno s tetraciklini (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Entakapon

Zmanjšana absorpcija entakapona in železa v prebavilih zaradi lastnosti entakapona, ki lahko v prebavilih tvori kelate z železom.

Železa se ne sme jemati sočasno z entakaponom (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Fluorokinoloni

Zmanjšanje absorpcije fluorokinolonov v prebavilih.

Železa se ne sme jemati sočasno s fluorokinoloni (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Ščitnični hormoni

Zmanjšanje absorpcije ščitničnih hormonov v prebavilih.

Železa se ne sme jemati sočasno s ščitničnimi hormoni (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Zaviralci integraze (z biktegravirjem, dolutegravirjem, elvitegravirjem in raltegravirjem)

Zmanjšanje absorpcije zaviralcev integraze v prebavilih. Železa se ne sme jemati sočasno s protiretrovirusnimi zdravili (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Pri biktegravirju se absorpcija zmanjša za skoraj dve tretjini, če se jemlje sočasno z železom ali na prazen želodec. Biktegravir je treba vzeti vsaj 2 uri pred železom ali pa skupaj z železom, vendar med obrokom.

Levodopa

Zmanjšanje gastrointestinalne absorpcije levodope. Železa se ne sme jemati sočasno z levodopo (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Metildopa

Zmanjšanje absorpcije metildope v prebavilih (nastanek kompleksov). Železa se ne sme jemati sočasno z metildopo (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Penicilamin

Zmanjšanje absorpcije penicilamina v prebavilih.

Železa se ne sme jemati sočasno s penicilaminom (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Zdravila za zaščito gastrointestinalne sluznice, antiacidi, adsorbenti

Če se jih jemlje sočasno z železom, pride do zmanjšanja absorpcije nekaterih drugih zdravil. Zdravil za zaščito gastrointestinalne sluznice, antiacidov ali adsorbentov se ne sme jemati sočasno z železom (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Trientin

Zmanjšanje koncentracije železa v serumu. Trientina se ne sme jemati sočasno z železom.

Cink

Zmanjšanje absorpcije cinka v prebavilih zaradi železa.

Železa se ne sme jemati sočasno s cinkom (če je mogoče, mora biti zamik več kot 2 uri).

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Acetohidroksamska kislina

Zmanjšanje absorpcije obeh zdravil v prebavilih zaradi kelacije železa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi železa v prvem trimesečju nosečnosti je malo.

Podatki iz kliničnih študij ne kažejo vpliva dodajanja železa med nosečnostjo na porodno težo, prezgodnji porod ali smrt novorojenčka.

Študije na živalih ne kažejo na vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Jemanje železa med nosečnostjo zato lahko pride v poštev, če je potrebno.

Dojenje

V materinem mleku so prisotne nizke koncentracije železa. Koncentracija železa v materinem mleku ni odvisna od prehrane matere. Zato ni pričakovati učinkov na novorojenčka/dojenčka.

Zdravilo Tardyferon se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu železa na plodnost pri ljudeh ni.

Študije na živalih ne kažejo učinkov na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

V naslednji tabeli so predstavljeni neželeni učinki, za katere ni mogoče izključiti vzročne povezave z zdravilom in so bili ugotovljeni v sedmih kliničnih študijah (7 študij pri 1051 bolnikih, od katerih jih je 649 jemalo zdravilo Tardyferon v obliki tablet), v študijah po prihodu zdravila na trg ali v literaturi.

Neželeni učinki so razvrščeni v skladu s klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih in navedeni spodaj kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			Preobčutljivost Urtikarija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Laringealni edem	
Bolezni prebavil	Zaprtje Driska Povečan trebuh Bolečine v trebuhu Spremenjena barva blata Navzea	Neobičajno blato Dispepsija Bruhanje Gastritis	Obarvanost zob Gastrointestinalna melanoza
Bolezni kože in podkožja		Pruritus Eritematozni izpuščaj	

Druge posebne skupine bolnikov

Po literaturnih podatkih so v redkih primerih pri starejših bolnikih s kronično ledvično boleznijo, diabetesom in/ali hipertenzijo ob dodajanju železa opazili rjavo do črno pigmentacijo sluznice prebavil (psedomelanoza/melanoza). Ta pigmentacija lahko ovira operacijo prebavil (glejte poglavje 4.4).

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja železa, zlasti pri otrocih. Tveganje za zastrupitev z železom se začne pri odmerku 20 mg elementarnega železa na kg telesne mase, vendar se poveča pri 60 mg elementarnega železa na kg telesne mase.

Zastrupitev z železom ima 5 zaporednih simptomatskih faz:

- Gastrointestinalna faza, ki vključuje znake draženja sluznice prebavil – v večini primerov v kombinaciji z bolečino v trebuhu – navzea, bruhanje, driska in krvavitev (hematemeza, melena), ki se lahko razvije v nekrozo.
- Faza mirovanja brez kliničnih simptomov, z izboljšanjem ali izginotjem prebavnih simptomov.
- Sistemska faza z nastopom metabolične acidoze zaradi anionske vrzeli, koagulopatije in hemodinamske nestabilnosti (hipovolemija, hipotenzija) s hipoperfuzijo organov (akutna ledvična odpoved, letargija in koma, pogosto s konvulzijami), ki lahko napreduje v šok.
- Faza hepatotoksičnosti, ki lahko obsega od zvišanja transaminaz do koagulopatije in jetrne encefalopatije.
- Nekaj časa po zastrupitvi so možne gastrointestinalne stenoze, ki so posledica celjenja ran v prebavilih. Zato je priporočljivo spremljanje opozorilnih znakov.

Diagnoza temelji predvsem na kliničnih simptomih in se potrdi s povišanimi vrednostmi železa v serumu.

Zdravljenje je treba začeti čim prej:

- Simptomatsko zdravljenje: potrebno je skrbno spremljanje bolnika. Šok, dehidracijo in kislinsko-bazične nenormalnosti je treba zdraviti v skladu s standardno prakso v specializiranem okolju (vzdrževanje bolnikovega dihanja, volumna krvi, ravnovesja tekočin in elektrolitov ter izločanja urina).
- Dekontaminacija prebavil: v določenih situacijah in posebnih okoljih se lahko uporabi dekontaminacija prebavil, vendar se je ne sme uporabljati rutinsko. Zlasti pride v poštev izpiranje celotnega črevesa z raztopino polietilenglikola.
- Zdravljenje s kelacijo železa: odvisno od koncentracije železa v serumu in resnosti oz. vztrajnosti simptomov se lahko v primeru hude zastrupitve priporoča uporaba sredstva za kelacijo. Referenčno zdravilo je deferoksamin. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za deferoksamin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, zdravila z železom. Oznaka ATC: B03AA07

Železo je esencialno mineralno hranilo, ki ima ključno fiziološko vlogo in je potrebno za številne funkcije, kot so prenos kisika, proizvodnja ATP, sinteza DNK in prenos elektronov.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Tardyferon vsebuje železo v obliki stabilnega železovega sulfata.

Ta raztopina je zasnovana za dostavo železa, osrednjega atoma hema. Je sestavni del hemoglobina in nujno potreben za eritropoezo. Železo uporabljajo telesne beljakovine, ki zagotavljajo prenos, shranjevanje in procesiranje železa (transferin, feritin in hemoglobin).

Farmakodinamični učinki

Železo je fiziološka sestavina telesa in je prisotno v številnih organih. Sodeluje pri številnih fizioloških funkcijah (sinteza hemoglobina, mioglobina in substratov v nekaterih encimskih reakcijah).

V primeru pomanjkanja železa so te funkcije oslABLJENE. Obnovitev zalog železa s peroralnim zdravljenjem normalizira te fiziološke funkcije.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so pokazale, da sta bila hematološki odziv in obnova zalog železa pri peroralni uporabi železa sulfata zadovoljiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za pediatrično populacijo ni na voljo farmakokinetičnih podatkov.

Absorpcija

Absorpcija železa je aktivni proces, ki večinoma poteka v dvanajstniku in zgornjem segmentu jejunuma.

Absorpcija se poveča, ko se zaloge železa izčrpajo, in zmanjša, ko so zaloge železa zadostne. Sočasni vnos določenih živil ali sočasna uporaba specifičnih zdravil lahko moti absorpcijo (glejte poglavje 4.5).

Porazdelitev

Zaloge železa v telesu se nahajajo predvsem v kostnem mozgu (eritroblastih), eritrocitih, jetrih in vranici.

Železo se po krvnem obtoku prenaša s transferinom, predvsem v kostni mozeg, kjer se vgradi v hemoglobin.

Biotransformacija

Železo je kovinski ion, ki ga jetra ne presnavljajo.

Izločanje

Za izločanje železa ni aktivnega mehanizma.

Povprečno izločanje železa pri zdravih osebah je ocenjeno na 0,8–1 mg/dan.

Glavne poti izločanja so prebavila (odstranjevanje enterocitov, razgradnja hema zaradi ekstrasvazacije rdečih krvnih celic), urogenitalni trakt in koža.

Presežek zaužitega železa se večinoma izloči z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

tekoči sorbitol (nekrystalizirajoči) (E420)

aroma pomaranče*

žveplova kislina

natrijev propionat

natrijev saharinat

Prečiščena voda

* Sestavine arome pomaranče: acetaldehid, oktanal, nonanal, dekanal, etil butirat, citronelal, voda, citral, linalol, eterično olje pomaranče, propilenglikol (E1520).

6.2 Inkompatibilnosti

Študije kompatibilnosti niso bile izvedene.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto: 3 leta.

Po odprtju: 2 meseca.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Stekleničko shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Med posameznimi uporabami shranjujte stekleničko in merilno pipeto skupaj v škatli.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

90 ml peroralne raztopine v rjavi steklenički (tip III) z za otroke varnim pokrovčkom. Velikost pakiranja: ena steklenička.

Za peroralno dajanje je na voljo ena 5 ml pipeta (PE) z merilnimi oznakami od 10 do 100 mg (oznaka na vsakih 10 mg).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03035/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13.10.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.6.2023