

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tardyferon, 80 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 80 mg jonów żelaza(II) w postaci żelaza(II) siarczanu wysuszonego 247,25 mg (*Ferrosi sulfas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu.
Pomarańczoworóżowe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Niedokrwistość z niedoboru żelaza (niedokrwistości niedobarwliwe) wynikające z niedoboru żelaza w pożywieniu przy fizjologicznie zwiększonym zapotrzebowaniu na żelazo lub wskutek przewlekłych krwawień.
- Utajony niedobór żelaza szczególnie u kobiet w wieku rozrodczym, u młodzieży w okresie dorastania, u osób w podeszłym wieku.
- Niedobór w przypadkach zwiększonego zapotrzebowania organizmu na żelazo w celu uniknięcia niedokrwistości u kobiet w okresie ciąży, porodu i karmienia piersią.

Tardyferon jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku powyżej 10 lat i osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niedokrwistość z niedoboru żelaza o umiarkowanym nasileniu

- jedna tabletkę o przedłużonym uwalnianiu dziennie, przed śniadaniem.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza o znacznym nasileniu

- po 1 tablecie o przedłużonym uwalnianiu, przed śniadaniem i przed kolacją.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia powinien określić lekarz.

Czas trwania leczenia powinien być odpowiednio długi, aby skorygować niedokrwistość i uzupełnić zapasy żelaza u dorosłych.

Okres leczenia zależy od stopnia niedoboru żelaza. Zazwyczaj wynosi 3-6 miesięcy, lecz w razie potrzeby dłużej, jeśli przyczyna niedokrwistości nie jest skutecznie leczona.

Kontrola skuteczności jest przydatna dopiero po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia: powinna ona obejmować korekcję niedokrwistości (Hb, MCV) i uzupełnienie zapasów żelaza (stężenie

ferrytyny w surowicy; stężenie receptora transferyny w surowicy oraz współczynnik wysycenia transferyny).

W celu uzupełnienia rezerw żelaza w organizmie:

- jedna tabletką o przedłużonym uwalnianiu dziennie przed śniadaniem; kurację należy kontynuować przez okres 1-3 miesięcy, po uzyskaniu prawidłowego stężenia hemoglobiny.

Leczenie profilaktyczne:

- Utajony niedobór żelaza: 1 tabletką (odpowiada 80 mg Fe⁺²) na dobę lub co drugi dzień.
- Kobiety w ciąży: 1 tabletką co drugi dzień w ciągu dwóch ostatnich trymestrów ciąży (lub od 4. miesiąca ciąży).

Sposób podawania

Tabletek nie należy ssać, żuć ani trzymać w ustach, lecz połknąć w całości, popijając wodą. Należy je przyjmować przed posiłkiem lub podczas posiłku (poza szczególnymi pokarmami wymienionymi w punkcie 4.5), w zależności od tolerancji przewodu pokarmowego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadmiar żelaza (hemochromatoza, powtarzane transfuzje krwi).
- Zaburzenia metabolizmu żelaza (np. niedokrwistość syderoblastyczna, talasemia).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Hiposyderemia związana z chorobami zapalnymi nie odpowiada na leczenie żelazem.
- Toksyczna dawka żelaza jest znacznie mniejsza dla dzieci niż dla dorosłych. Doustne dawki rzędu 2 g siarczanu żelaza (8 tabletek) mogą spowodować poważne zatrucia. Nie zaleca się podawania produktu Tardyferon dzieciom w wieku poniżej 10 lat.
- Uzupełnienie niedoboru żelaza, o ile jest to możliwe, powinno być połączone z leczeniem przyczyny tego niedoboru.
- U pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku i z zaburzeniami połykania, może także występować ryzyko zmian w przełyku, ziarniniaka oskrzeli i (lub) martwicy oskrzela, które może doprowadzić do zwężenia oskrzeli w przypadku błędnego podania (patrz punkt 4.8).
- Na podstawie danych literaturowych u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i (lub) nadciśnieniem leczonych kilkoma lekami przeciw tym chorobom oraz otrzymujących suplementację żelaza z powodu towarzyszącej im niedokrwistości obserwowano melanozę układu pokarmowego (patrz punkt 4.8).
- Ze względu na ryzyko owrzodzenia jamy ustnej i przebarwienia zębów tabletek nie należy ssać, żuć ani trzymać w ustach, lecz połknąć w całości, popijając wodą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się łącznego stosowania produktu Tardyferon:

Połączenia niewskazane

+ **Żelazo (sole)** (w postaci wstrzyknięć)

Omdlenie lub nawet wstrząs związane z szybkim uwolnieniem żelaza z postaci złożonej i wysyceniem transferyny.

Połączenia wymagające specjalnych środków ostrożności

+ **Bisfosfoniany**

Zmniejszone wchłanianie bisfosfonianów z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanianych kompleksów. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między przyjmowaniem soli żelaza i bisfosfonianów, co najmniej 2 godziny.

+ **Cykliny**

Doustne tetracykliny i ich pochodne: zmniejszone wchłanianie cyklin i żelaza z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanianych kompleksów. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem, co najmniej 2 godziny.

+ **Fluorochinolony (np. cyprofloksacyna)**

Zmniejszone wchłanianie fluorochinolonów z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanianych kompleksów. Należy zachować odstęp między przyjmowaniem soli żelaza i fluorochinolonu co najmniej 2 godziny.

+ **Penicylamina**

Zmniejszone wchłanianie penicylaminy z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanianych kompleksów. Zwiększone ryzyko toksyczności D-penicylaminy w przypadku zaprzestania leczenia siarczanem żelaza. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem, co najmniej 2 godziny.

+ **Hormony tarczycy/tyroksyna**

Zmniejszone wchłanianie tyroksyny z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanianych kompleksów, prowadzące do hipotyroksynemii. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem, co najmniej 2 godziny.

+ **Metylodopa, lewodopa, karbidopa**

Zmniejszone wchłanianie pochodnych dopaminy z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanianych kompleksów. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem, co najmniej 2 godziny.

+ **Kolestyramina**

Zmniejszone wchłanianie soli żelaza z przewodu pokarmowego. Żelazo należy podawać 1–2 godziny przed przyjęciem lub 4 do 6 godzin po przyjęciu kolestyraminy.

+ **Leki zobojętniające kwas żołądkowy:** produkty zawierające wapń, glin, magnez (trójkrzemian magnezu); zmniejszone wchłanianie soli żelaza z przewodu pokarmowego. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem, co najmniej 2 godziny.

+ **Wapń, cynk**

Wchłanianie żelaza w przewodzie pokarmowym jest zmniejszone przez związki wapnia i cynku. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem, co najmniej 2 godziny.

+ **NLPZ**

NLPZ podawane jednocześnie z solami żelaza należy przyjmować razem z posiłkiem, aby zmniejszyć podrażnienie błony śluzowej żołądka i jelit oraz w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia związanego ze stosowaniem NLPZ.

+ **Inne formy interakcji**

Kwasy fitynowe (pełnoziarniste produkty zbożowe), polifenole (herbata, kawa, czerwone wino), wapń (mleko, produkty mleczne) i niektóre białka (jaja) istotnie zmniejszają wchłanianie żelaza. Należy zachować odstęp między przyjmowaniem soli żelaza a tych produktów (co najmniej 2 godziny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma badań wykonanych u kobiet ciężarnych.

Lek ten może być podawany tylko pod warunkiem, że oczekiwane korzyści terapeutyczne są większe niż ewentualne możliwe ryzyko dla płodu.

Jednakże, dla produktu leczniczego, który jest dobrze znany, dostępna jest duża liczba danych bibliograficznych (efekty działania u ponad 1000 kobiet poddanych ekspozycji na lek) niewskazujących na zwiększone ryzyko wad ani toksyczności dla płodu lub noworodka. Ponadto badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Tardyferon może być stosowany u kobiet w ciąży w przypadku wskazań klinicznych.

Karmienie piersią

Sole żelaza przenikają do mleka kobiecego, ale przy dawkach terapeutycznych nie przewiduje się wpływu na noworodki/niemowlęta.

Tardyferon można stosować podczas karmienia piersią.

W czasie ciąży i karmienia piersią Tardyferon można przyjmować wyłącznie z przepisu lekarza (patrz punkt 4.1.).

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnego wpływu na płodność samców ani samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tardyferon nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w 7 badaniach klinicznych z udziałem łącznie 1051 pacjentów, oraz u 649 osób otrzymujących produkt leczniczy Tardyferon z doświadczenia porejstracyjnego lub danych z literatury, dla których nie można wykluczyć związku przyczynowego.

Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i określono jako bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$); bardzo rzadkie ($<1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, pokrzywka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Obrzęk krtani	*Martwica płuc, *ziarniniak płuc, *zwięźlenie oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, rozdęcie brzucha, ból brzucha, odbarwione stolce, nudności	Nietypowe stolce, niestrawność, wymioty, zapalenie żołądka	**Zabarwienie zębów,**owrzodzenia jamy ustnej, *zmiany w przełyku, melanoza układu pokarmowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka rumieniowa	
--------------------------------------	--	---------------------------	--

*U pacjentów, w szczególności w podeszłym wieku i z zaburzeniami połykania, może także występować ryzyko zmian w przełyku, ziarniniaka oskrzeli i (lub) martwicy oskrzela, które może doprowadzić do zwężenia oskrzeli w przypadku błędnego podania (patrz punkt 4.4).

** Zabarwienie zębów i owrzodzenia jamy ustnej w przypadku niewłaściwego podania, gdy tabletki są żute, ssane lub przetrzymywane w ustach.

Inne szczególne grupy pacjentów:

W literaturze opisano przypadki melanozy układu pokarmowego (o nieznaney częstości) u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i (lub) nadciśnieniem leczonych kilkoma lekami przeciw tym chorobom oraz otrzymujących suplementację żelaza z powodu towarzyszącej niedokrwistości (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U dzieci i dorosłych ryzyko wystąpienia działań toksycznych rozpoczyna się od dawki wynoszącej 20 mg pierwiastkowego żelaza na kg masy ciała, ale jest ono większe od dawki 60 mg pierwiastkowego żelaza na kg masy ciała.

Objawy zatrucia

Klasyczne zatrucie żelazem przebiega w pięciu fazach klinicznych: etap żołądkowo-jelitowy (w tym takie objawy jak podrażnienie przewodu pokarmowego lub martwica błony śluzowej przewodu pokarmowego z towarzyszącym zazwyczaj bólem brzucha, nudnościami, wymiotami, biegunką), etap utajony, wstrząs i kwasica metaboliczna z następczą niewydolnością wątroby i nerek, etap hepatotoksyczności oraz niedrożności jelit.

Rozpoznanie ostrego zatrucia żelazem opiera się na objawach klinicznych, podwyższonym stężeniu żelaza w surowicy (około 2 do 9 godzin po ekspozycji) i badaniu RTG jamy brzusznej (w przypadku przyjęcia tabletek z żelazem).

Leczenie ostrego zatrucia żelazem

Leczenie objawowe:

Uważna obserwacja pacjenta, podtrzymywanie oddychania i krążenia krwi (równowaga płynów i elektrolitów). W razie konieczności leki przeciwwstrząsowe.

Oczyszczanie układu pokarmowego:

Można wykonać radiografię jamy brzusznej w celu potwierdzenia obecności tabletek z żelazem w układzie pokarmowym (żołądku lub jelicie cienkim).

W przypadku przyjęcia dużej liczby tabletek z żelazem (w razie przyjęcia dawki przekraczającej 20 mg/kg mc., lub w razie występowania objawów) i jedynie w przypadku zażycia nie wcześniej niż

przed 1 godziną, możliwe jest usunięcie części przyjętego żelaza poprzez oczyszczanie przewodu pokarmowego, które może być przeprowadzone wyłącznie w szpitalu:

- wywołanie wymiotów jeżeli pacjent jest świadomy i współpracuje, (np. przy użyciu wody z mydłem lub letniej wody z solą);
- można także zastosować środek przeczyszczający z makrogolem lub płukanie całego jelita (np. roztwór do płukania zawierający makrogol można podawać z szybkością 15-40 ml/kg mc./h przez 4-8 godzin). Środki te są wskazane, kiedy stężenie żelaza nadal wzrasta pomimo efektywnych wymiotów.

Po płukaniu należy wykonać radiografię jamy brzusznej w celu stwierdzenia, czy znajdują się w niej nadal tabletki z żelazem lub ich fragmenty.

Ostrzeżenie: Oczyszczanie układu pokarmowego jest możliwe, ale nie należy stosować go rutynowo w leczeniu zatruc żelazem.

Terapia chelatująca żelazo:

W przypadku poważnego zatrucia, terapią referencyjną w leczeniu zatrucia żelazem jest deferoksamina podawana dożylnie. Szczegółowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego deferoksaminy.

W przypadku zatrucia żelazem przeciwwskazane jest stosowanie dimerkaprolu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, preparaty żelaza dwuwartościowego, preparaty doustne; kod ATC: B03AA07.

Żelazo jest niezbędnym mineralnym składnikiem odżywczym, pełniącym kluczową rolę fizjologiczną i potrzebnym do wielu funkcji, takich jak transport tlenu, tworzenie ATP, synteza DNA i transport elektronów.

Mechanizm działania

Jako centralny atom hemu, żelazo jest składnikiem hemoglobiny, a także jest niezbędne w erytropoezie.

Działanie farmakodynamiczne

Żelazo różni się od innych składników mineralnych, ponieważ jego równowaga w ludzkim organizmie jest regulowana jedynie poprzez wchłanianie, gdyż nie istnieją fizjologiczne mechanizmy wydalania żelaza. Wychwyt siarczanu żelaza (FeSO_4) umożliwia transporter metali dwuwartościowych związany z przemieszczaniem się protonów (DMT1) w bliższej części jelita cienkiego (dwunastnica i początkowy odcinek jelita czczego).

Zdolność do wchłaniania żelaza u pacjentów z niedokrwistością może być wielokrotnie większa niż u zdrowych osób, a powierzchnia wchłaniania istotnie zwiększa się w kierunku dystalnym. Na wchłanianie wpływa wiele czynników dietetycznych i innych, które mogą utrudniać ten proces, prowadząc do niewystarczającego wchłaniania i w konsekwencji do niedoboru żelaza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne wykazały, że po doustnym przyjmowaniu siarczanu żelaza występowała odpowiednia odpowiedź hematologiczna (modyfikacja Hb) i odbudowa zapasów żelaza (normalizacja ferrytyny).

Specyficzna postać farmaceutyczna produktu leczniczego Tardyferon (siarczan żelaza) umożliwia dostosowanie się do zmiennych warunków wchłaniania w organizmie podczas niedokrwistości.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie żelaza jest aktywnym procesem, który zachodzi głównie w dwunastnicy i bliższej części jelita czczego.

Połączenie siarczynu żelaza(II) i substancji pomocniczych umożliwia stopniowe i ciągle uwalnianie żelaza. Wchłanianie wzrasta, gdy zapasy żelaza są wyczerpane a maleje, gdy zapasy żelaza są wystarczające.

Jednoczesne przyjmowanie niektórych pokarmów lub jednoczesne podawanie pewnych leków może zakłócać proces wchłaniania (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

W organizmie żelazo jest przechowywane miejscowo, głównie w szpiku kostnym (w erytroblastach) oraz erytrocytach, wątrobie i śledzionie. Żelazo jest transportowane przez transferynę we krwi głównie do szpiku kostnego, gdzie zostaje wbudowane do hemoglobiny.

Metabolizm

Żelazo jest dostarczane w postaci jonów metalu i nie jest metabolizowane przez wątrobę.

Eliminacja

Nie istnieją mechanizmy aktywnego wydalania żelaza.

Szacuje się, że średnia ilość wydalanego żelaza u osoby zdrowej wynosi 0,8-1 mg/dobę.

Główną drogą eliminacji jest układ pokarmowy (złuszczenie enterocytów, rozpad hemu z wyznaczonych czerwonych krwinek), układ moczowo-płciowy i skóra.

Nadmiar żelaza jest wydalany głównie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności w proponowanych dawkach, po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltodekstryna

Celuloza mikrokrystaliczna

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ A) 30% dyspersja

Amonowego metakrylanu kopolimer (typ B) 30% dyspersja

Trietylu cytrynian

Talk

Glicerolu dibehenian

Skład otoczki:

Sepifilm LP010:

Hypromelozę

Celuloza mikrokrystaliczna

Kwas stearynowy

Trietylu cytrynian

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek powlekanych - 3 blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC po 10 tabletek umieszczone w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.
ul. Belwederska 20/22
00-762 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3258

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 grudnia 1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2018