

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tardyferon 247,25 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 247,25 mg sušeného síranu železnatého (což odpovídá 80 mg železa).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Popis přípravku: oranžovo-růžové kulaté tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence a léčba latentního nedostatku železa a sideropenických anemií.

Profylaxe nedostatku železa u žen ve fertilním věku, v těhotenství a v období kojení, i u dospívajících - ve fázi rychlého růstu.

Tardyferon je indikován u dětí od 10 let, dospívajících a dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tardyferon je určen pro děti od 10 let, dospívající a dospělé.

Dospělí – léčebná indikace

- V případě lehkých forem sideropenické anemie a u latentního nedostatku železa: 1 tableta denně – ráno.
- V případě těžké sideropenické anemie: 1 tableta 2x denně – ráno a večer.

Dospělí – prevence a profylaktická léčba

- Těhotné a kojící ženy: 1 tableta denně nebo každý druhý den v průběhu těhotenství a v období kojení.
- Ostatní dospělí: 1 tableta denně nebo každý druhý den v průběhu tří po sobě jdoucích měsíců v roce.

Děti od 10 let a dospívající (12-18 let):

- Léčebná indikace: 1 tableta denně – ráno.
- Profylaktická léčba: 1 tableta denně nebo každý druhý den v průběhu tří po sobě jdoucích měsíců v roce.

Délka léčby u léčebné indikace

Léčba má být dostatečně dlouhá ke korekci anemie a k obnově zásob železa u dospělých, dospívajících nebo dětí od 10 let.

Anemie z nedostatku železa: 3 až 6 měsíců v závislosti na závažnosti anemie a na vyčerpání zásob železa, prodloužení léčby v případě potřeby, pokud není příčina anemie pod kontrolou.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají polykat v celku a zapíjet vodou a nemají se cucat, žvýkat ani zadržovat v ústech.

Tablety se mají užívat před jídlem nebo spolu s ním (s výjimkou specifických potravin uvedených v bodě 4.5), v závislosti na gastrointestinální toleranci.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- všechny typy anemie bez potvrzené příčiny nedostatku železa (např. megaloblastická anemie z nedostatku vitamínu B12);
- přetížení organismu železem (např. hemochromatóza, chronická hemolýza, časté transfuze);
- poruchy využívání železa v organismu (anemie sideroblastická, anemie vzniklá v důsledku otravy olovem, talasemie);
- používání přípravku u dětí do 10 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Kontrola účinnosti je vhodná pouze po dobu 3 měsíců od počátku léčby: léčba má zahrnovat korekci anemie (Hb, MCV) a obnovu zásob železa (sérový ferritin, sérový transferinový receptor a koeficient saturace transferinu).

Vzhledem k tomu, že toxická dávka iontu železa je mnohem nižší u dětí než u dospělých, nesmí být tento přípravek podáván dětem mladším 10 let.

Hyposideremie provázená zánětlivými projevy na léčbu železem nereaguje.

Léčba železem musí být pokud možno spojena s řešením příčiny onemocnění.

V případě aspirace tablet s obsahem železa může dojít k nekróze bronchiální sliznice, která může způsobit kašel, hemoptýzu, bronchostenózu a/nebo plicní infekci (a to i v případě, že k aspiraci došlo dny až měsíce před výskytem těchto symptomů). Starší pacienti a pacienti s obtížemi při polykání mají být léčeni tabletami s obsahem železa až po pečlivém individuálním zhodnocení rizika aspirace. Je třeba vzít v úvahu i alternativní lékové formy. V případě podezření na aspiraci musí pacient vyhledat lékařskou pomoc.

V odborné literatuře byly popsány případy gastrointestinální melanózy u starších pacientů s chronickým onemocněním ledvin, diabetem a/nebo hypertenzí, kteří byli léčeni několika léčivými přípravky pro toto onemocnění a zároveň suplementováni železem. Tato melanóza může být překážkou gastrointestinálního chirurgického zákroku, a proto je třeba ji vzít v úvahu v případě plánované operace. S ohledem na toto riziko je vhodné předem upozornit chirurga na probíhající suplementaci železa (viz bod 4.8).

U pacientů užívajících tablety síranu železnatého byly hlášeny případy žaludečních vředů a erozivní gastritidy. V takovém případě se doporučuje přejít na jinou lékovou formu síranu železnatého (viz bod 4.8).

Opatření pro použití

Vzhledem k riziku vzniku ulcerace v ústech a zabarvení zubů se tablety mají polykat v celku a zapíjet vodou a nemají se cucat, žvýkat ani zadržovat v ústech.

Pomocné látky se známým účinkem

Tardyferon obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nedoporučované kombinace

Soli železa (injekční forma)

Uvolňování železa z jeho komplexní formy a saturace transferinu mohou být doprovázeny lipothymií a nebo dokonce šokem.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

Bisfosfonáty

Dochází ke snížení resorpce bisfosfonátů z gastrointestinálního traktu (vznik komplexů). Soli železa a bisfosfonáty mají být podávány s odstupem nejméně 2 hodiny.

Cykliny (perorální podání): tetracykliny a jejich deriváty. Ionty železa tlumí resorpci tetracyklinu podávaného perorálně (vznik komplexů), je nutné vyloučit současné podávání obou těchto látek. Cykliny mají být podávány 2 hodiny před nebo 3 hodiny po podání železa.

Fluorochinolony

Železo může snižovat resorpci fluorochinolonů chelatací a nespecifickým účinkem na absorpční kapacitu gastrointestinálního traktu. Fluorochinolony mají být podávány 2 hodiny před nebo 3 hodiny po podání železa.

Penicilaminy

Dochází ke snížení resorpce penicilaminů. Po ukončení léčby síranem železnatým je zvýšené riziko toxicity D-penicilaminu. Mezi užíváním solí železa a penicilaminu má být odstup nejméně 2 hodiny.

Tyreoidální hormony/Thyroxin

Dochází ke snížení resorpce thyroxinu z gastrointestinálního traktu, které má za následek hypothyroxinemii. Mezi užíváním solí železa a tyreoidálních hormonů má být interval nejméně 2 hodiny.

Methyldopa, levodopa, karbidopa

Dochází ke snížení biologické dostupnosti dopa derivátů. Mezi užíváním solí železa a dopa derivátů má být interval delší než 2 hodiny.

Vápník, zinek

Vápník a zinek snižují resorpci železa z gastrointestinálního traktu. Soli železa snižují resorpci zinku z gastrointestinálního traktu. Mezi užíváním těchto minerálů a solí železa má být interval nejméně 2 hodiny.

Antacida: přípravky s obsahem vápníku, hliníku a hořčíku

Dochází ke snížení resorpce železa z gastrointestinálního traktu. Mezi užíváním antacid a solí železa má být interval nejméně 2 hodiny.

Kolestyramin

Dochází ke snížení resorpce solí železa z gastrointestinálního traktu. Železo má být podáváno 1 až 2 hodiny před nebo 4 až 6 hodin po podání kolestyraminu.

Resorpci železa snižují i další léčiva jako jsou antacida obsahující hydrogenuhličitan sodný, dále oxaláty, fyáty, dimerkaprol, cimetidin, omeprazol a deferoxamin.

Biktegravir

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce biktegraviru o dvě třetiny, pokud jsou oba přípravky podávány současně nalačno. Biktegravir má být podáván alespoň 2 hodiny před solemi železa nebo má být užíván společně s jídlem.

Inhibitory integrázy

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce inhibitorů integrázy. Oba přípravky mohou být užívány současně, pokud se užívají s jídlem, alternativně se mají inhibitory integrázy užívat 2 hodiny před nebo 6 hodin po užití železa.

Trientin

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce solí železa. Pokud se oba přípravky užívají souběžně, mezi užíváním obou přípravků má být interval alespoň 2 hodiny.

Entakapon

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce entakaponu a solí železa z důvodu tvorby špatně absorbovatelných komplexů. Pokud se oba přípravky užívají souběžně, mezi užíváním obou přípravků má být interval alespoň 2 hodiny.

Cefdinir

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce cefdiniru a může se objevit načervenalá stolice z důvodu tvorby neabsorbovatelného komplexu mezi železitými ionty a buď cefdinirem nebo jedním z jeho metabolitů.

Pokud se oba přípravky užívají souběžně, mezi užíváním obou přípravků má být interval alespoň 2 hodiny. Pacient má být sledován pro výskyt načervenalé barvy stolice.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Kyselina acetohydroxamová

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce kyseliny acetohydroxamové a solí železa.

Jiné formy interakce

Kyselina fytová (celozrnné obiloviny), polyfenoly (čaj, káva, červené víno), vápník (mléko, mléčné výrobky) a některé proteiny (vejce) významně inhibují vstřebávání železa. Interval mezi užíváním solí železa a konzumací těchto potravin má být alespoň 2 hodiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné odpovídající studie u těhotných žen během prvního trimestru, které by umožnily posoudit riziko malformací. V literatuře ani po uvedení přípravku na trh však nebyly hlášeny žádné případy vrozených malformací. Pro druhý a třetí trimestr je k dispozici velké množství bibliografických údajů u těhotných žen (více než 1000 sledování), které neuvádí ani malformace ani fetotoxicitu/neonatální toxicitu. Údaje z klinických studií neukazují žádný vliv suplementace železa během těhotenství na porodní hmotnost, nedonošenost a novorozenecké úmrtí.

Tardyferon může být během těhotenství podáván, pokud je to klinicky nutné.

Kojení

Malé množství železa je běžně přítomno v mateřském mléce. Jeho koncentrace není významněji ovlivněna příjmem železa matkou. U doporučených dávek přípravku Tardyferon nejsou očekávány žádné účinky na novorozence/kojence.

Tardyferon může být užíván v období kojení.

Fertilita

Studie u zvířat neukazují žádný účinek na mužskou nebo ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tardyferon nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly pozorovány během sedmi klinických studií provedených na 1051 pacientech, z nichž 649 užívalo Tardyferon, a při hodnocení nebyla vyloučena příčinná souvislost.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klasifikace tříd orgánových systémů dle MedDRA a jsou uvedeny dle následujících frekvencí:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ (klasifikace MedDRA)	ČASTÉ	MÉNĚ ČASTÉ	NENÍ ZNÁMO
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		otok hrtanu	plicní nekróza *, plicní granulom *, bronchostenóza *, léze v hltanu *
Gastrointestinální poruchy	zácpa, průjem, nadýmání, bolest břicha, změna barvy stolice, nauzea	abnormální stolice, dyspepsie, zvracení, gastritida	léze v jícnu *, vředy v jícnu *, změna zabarvení zubů **, ulcerace v ústech **, gastrointestinální melanóza (viz bod 4.4.), žaludeční vřed (viz bod 4.4), erozivní gastritida (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, erytematózní vyrážka	urtikárie

* Všichni pacienti, zejména však starší pacienti a pacienti s poruchou polykání, mohou být v případě aspirace tablet s obsahem železa ohroženi také vznikem lézí v jícnu nebo hrdle, bronchiálním granulomem a/nebo bronchiální nekrózou, která může vést až k bronchostenóze (viz bod 4.4).

** V souvislosti s nesprávným podáváním, pokud se tablety žvýkají, cucají nebo zadržují v ústech.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování, zejména u dětí. Riziko toxicity železa začíná od dávky 20 mg elementárního železa na kg tělesné hmotnosti, ale je vyšší od dávky 60 mg elementárního železa na kg tělesné hmotnosti.

Symptomy

Intoxikace železem probíhá v 5 klinických fázích:

- gastrointestinální fáze (6 hodin po požití), zahrnuje gastrointestinální podráždění – ve většině případů v kombinaci s bolestí břicha – nauzeu, zvracení, průjem a krvácení (hemateméza, meléna), z kterého se může vyvinout i nekróza.
- klidová fáze (dormance, 6 až 12 hodin po požití) bez klinických příznaků, se zlepšením nebo vymizením gastrointestinálních příznaků.
- systémová fáze (12 až 48 hodin po požití) s nástupem aniontové metabolické acidózy, koagulopatie a hemodynamické nestability (hypovolémie, hypotenze) s hypoperfuzí orgánů (akutní selhání ledvin, letargie a kóma často s křečemi), která může přejít v šok.
- hepatotoxická fáze, která se může zahrnovat příznaky od zvýšených aminotransferáz až po koagulopatii a jaterní encefalopatii.
- po určité době po intoxikaci (2 až 4 týdny po požití) jsou možné gastrointestinální stenózy v důsledku hojení gastrointestinálních poškození. Proto se doporučuje sledování varovných příznaků.

Diagnóza je primárně založena na klinických příznacích a je prokázána zvýšením hladiny železa v séru (přibližně 2 až 9 hodin po expozici) a RTG vyšetřením břicha (k prokázání přítomnosti tablet železa).

První pomoc

Léčba musí být zahájena co nejdříve:

- Symptomatická léčba: vyžaduje se pečlivé sledování pacienta. Šok, dehydratace a acidobazické abnormality se léčí podle standardní praxe v nemocnici (udržování respirace a krevního oběhu, rovnováha tekutin a elektrolytů, tvorba moči).
- Gastrointestinální dekontaminace: má být provedena pouze v určitých situacích a pouze v nemocnici. Nemá být využívána rutinně. Gastrickou laváž je možné provést v případě požití velkého množství tablet železa a pouze v případě, že k požití došlo před méně než 1 hodinou. V případě požití velkého množství tablet železa viditelných na RTG snímku je možná celková střevní laváž roztokem makrogolu. Ta má být prováděna do té doby, než odchází pouze transparentní výplach.

- Chelatační léčba: v závislosti na koncentracích železa v séru a závažnosti nebo přetrvávání příznaků může být v případě těžké intoxikace doporučeno použití chelatačního činidla. Referenční terapií je deferoxamin. Další informace naleznete v SmPC deferoxaminu.

Dimerkaprol je při intoxikacích železem kontraindikován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, přípravky s obsahem železa.

ATC kód: B03AA07

Železo je základní minerální živina, která má klíčovou fyziologickou roli a je vyžadována pro řadu funkcí, jako je transport kyslíku, produkce ATP, syntéza DNA a transport elektronů.

Mechanismus účinku

Železo je složkou hemoglobinu a je rovněž nezbytné pro erytropoezu.

Farmakodynamický účinek

Železo se liší od dalších minerálů, protože neexistuje žádný fyziologický mechanismus pro vylučování železa a jeho rovnováha v lidském těle je regulována pouze absorpcí. Vychytávání síranu železnatého (FeSO_4) je usnadněno transportérem DMT1 (Divalent proton-coupled Metal iron Transporter) v proximálním tenkém střevě (duodenum a proximální jejunum).

Absorpční kapacita anemických pacientů může být mnohonásobná oproti zdravým jedincům, přičemž absorpční plochy jsou značně distálně rozšířené. Absorpční proces je citlivý na různé dietní a jiné faktory, které mohou být překážkou absorpčního procesu, což vede k nedostatečné absorpci a následnému nedostatku železa.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie ukázaly, že pro hematologickou odezvu (úpravu Hb) a úpravu rezerv železa (normalizaci feritinu) je dostačující perorální podání síranu železnatého.

Konkrétní farmaceutická formulace přípravku Tardyferon (síran železnatý) umožňuje přizpůsobit se měnícím se absorpčním podmínkám těla v případech anemie.

Potřeba železa roste u ženy v průběhu těhotenství, po porodu, v období kojení a u dospívajících – v období rychlého růstu a vývoje. Nedostatek železa či následně vzniklá anemie mohou být upraveny, nebo se jim lze i vyhnout podáváním přípravků s obsahem železa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rozpustné železo podávané perorálně, které je obsaženo v přípravku Tardyferon, je vstřebáváno hlavně v duodenu a v proximálním jejunu.

Kombinace síranu železnatého a pomocných látek umožňuje postupné a kontinuální uvolňování železa. Při podávání tohoto přípravku nedochází k počáteční zvýšené koncentraci železa, takže je možné omezit nežádoucí účinky a zjednodušit léčbu pacienta. Zpožděné uvolňování železa zajišťuje přítomnost iontů Fe^{2+} v distální části střeva. Tyto části střeva mohou v případě nasycení železem díky schopnosti adaptace železo absorbovat, přestože střevní absorpce je ve skutečnosti omezena na horní části střeva.

Stejně jako všechny přípravky obsahující železo, Tardyferon nemá žádný vliv na erytropoezu ani na non-sideropenickou anemii.

Absorpce železa závisí na velikosti jeho zásob v organismu pacienta. Absorpce se zvyšuje v případě, že zásoby železa jsou vyčerpány, a snižuje se v případě dostatečných zásob železa. Je-li Tardyferon podán

krátkou dobu před jídlem nebo během jídla, je vstřebávání železa, měřené množstvím sérového železa, vyšší než u přípravku s okamžitým uvolňováním železa.

Po podání denní dávky 2 tablet s řízeným uvolňováním přípravku Tardyferon (odpovídá 160 mg Fe^{2+}) osobám s anemií a osobám s nulovou zásobou železa (sérový feritin < 10 ng/ml), sérová koncentrace železa roste kontinuálním způsobem, přičemž dosahuje maximálních hodnot po 4 hodinách.

Pro zhodnocení biologické dostupnosti je nutné zjistit množství železa, které se naváže na hemoglobin pocházející z perorálně podaného železa ve formě přípravku Tardyferon. Díky radioaktivně označenému železu (^{54}Fe) obsaženému v přípravku Tardyferon bylo zjištěno, že tato frakce představuje v terapeutických podmínkách 25 %, což je maximální hodnota, která může být teoreticky získána.

Absorpce železa je v přímé úměrnosti ke stupni sideropenie. Při nízkých hodnotách hemoglobinu a malém doplňování zásob železa dosáhne nejvyšší hodnoty a postupně se navrátí k normálu. Absorpce železa nemůže překročit maximální kapacitu proteinů, a to i při podání zvýšených dávek železa. Tato kapacita může být navíc omezena i současným podáním určitých léčivých přípravků, viz bod 4.5.

Distribuce

Zásoby železa v těle jsou umístěny primárně v kostní dřeni (erytroblasty) a v erytrocytech, játrech a slezině. Železo je transportováno krevním řečištěm prostřednictvím transferinu zejména do kostní dřene, kde se naváže na hemoglobin.

Biotransformace

Železo je kovový iont, není metabolizováno v játrech.

Eliminace

Pro vylučování železa neexistuje žádný aktivní mechanismus.

Průměrná hodnota vylučování železa u zdravých jedinců je přibližně 0,8 – 1 mg/den. Strávené železo je eliminováno zejména stolicí.

Jeho největší část je organismem znovu zužitkována, zejména pro syntézu hemoglobinu. Komplementárními trasami eliminace jsou urogenitální trakt, olupování kůže a pot.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie akutní perorální toxicity prokázaly výrazně nižší míru toxicity u přípravku Tardyferon ve srovnání s monoterapií síranem železnatým (II). Zvýšená snášenlivost Fe^{2+} v přípravku Tardyferon je ovlivněna jeho specifickým složením, které nemá žádné toxické účinky.

Při studiích chronické perorální toxicity zjišťované u myši, potkanů a psů a při studiích teratogenity prováděných na potkanech, králících a křečcích nedošlo k žádnému patologickému poškození orgánů, ani k poruchám biochemických či hematologických hodnot či k toxicitě u matky, embrya nebo potomka.

Mutagenní a kancerogenní účinky železa podávaného v terapeutických dávkách perorální cestou jsou vyloučeny.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: Disperze metakrylátového kopolymery RS 30%, disperze metakrylátového kopolymery RL 30%, maltodextrin, triethyl-citrát, mastek, glycerol-dibehenát, mikrokrytalická celulóza.

Potahová vrstva: oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, potahová soustava Sepifilm 010 bezbarvá (obsahuje hypromelosu, mikrokrytalickou celulosu a kyselinu stearovou), triethyl-citrát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/ PVC/PVDC blistr, krabička

Velikost balení: 30 a 100 tablet s řízeným uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

12/125/74-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace. 25.11.1974

Datum posledního prodloužení registrace: 19.06.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 2. 2024