

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tardyferon 80 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet met verlengde afgifte bevat 247,25 mg gedroogd ferrosulfaat (overeenkomend met 80 mg Fe²⁺).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte
Ronde oranje-roze gekleurde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

IJzertekort.

Tardyferon 80 mg is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen ouder dan 10 jaar en bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen geïndiceerd voor volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar.

Orale toediening.

Dosering:

- bij volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar: 1 tablet per dag.
- in geval van uitgesproken ijzergebreksanemie kunnen volwassenen en kinderen vanaf 10 jaar de dosering verhogen tot 2 tabletten per dag ('s ochtends en 's avonds).

Wijze van toediening:

De tabletten mogen niet worden gezogen, gekauwd of in de mond worden gehouden, maar moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

De tabletten moeten vóór de maaltijd of tijdens de maaltijd worden ingenomen (behalve met de specifieke voedingsmiddelen die worden vermeld in rubriek 4.5), afhankelijk van de gastro-intestinale verdraagbaarheid.

Wanneer de toediening van één of meer dosissen wordt weggelaten, moet de behandeling met dezelfde dosering worden voortgezet.

Duur van de behandeling:

De behandeling moet worden voortgezet totdat de hematologische parameters zijn genormaliseerd.

De behandeling kan zo lang als nodig worden gehandhaafd om het ijzertekort te corrigeren.

De behandelingsperiode varieert afhankelijk van de ernst van het ijzertekort. Over het algemeen is ongeveer 3 - 6 maanden behandeling vereist, of langer in het geval van een aanhoudende onderliggende pathologie.

Controle van de doeltreffendheid is pas nuttig na 3 maanden behandeling en moet betrekking hebben op de correctie van de anemie (hemoglobine, gemiddeld corpusculair volume) en op het herstel van de ijzerreserves (serumferritine, serumtransferrinereceptor en transferrinesaturatiecoëfficiënt).

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- hemosiderose,
- hemochromatose,
- hemolytische anemie,
- patiënten die frequent bloedtransfusies krijgen,
- in geval van gelijktijdige parenterale ijzertherapie,
- in aanwezigheid van intestinale divertikels of darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen:

Hoge dosissen (10-20 keer hoger dan de gebruikelijke dosering) ijzerpreparaten kunnen vergiftiging veroorzaken, vooral bij kinderen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als andere voedings- en/of ijzerzout-supplementen worden gebruikt.

Tardyferon moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met hemolytische anemie, hemoglobinoopathie, myelodysplasie en andere ziekten die de ijzervoorraden of ijzerabsorptie beïnvloeden.

IJzerbehandeling moet, in de mate van het mogelijke, gecombineerd worden met de behandeling van de oorzaak van het ijzertekort.

Hyposideremie geassocieerd met inflammatoire syndromen reageert niet op ijzerbehandeling.

Patiënten, meer in het bijzonder oudere patiënten en patiënten met slikstoornissen, kunnen ook risico lopen op slokdarmletsels, bronchiaal granuloom en/of necrose die kan leiden tot bronchusstenose, in geval van verslikken (zie rubriek 4.8).

In de literatuurgegevens werden er gevallen van gastro-intestinale melanose waargenomen bij oudere patiënten met chronische nierziekte, diabetes en/of hypertensie, die behandeld werden met meerdere geneesmiddelen voor deze pathologieën en die tegelijk ook ijzersuppletie kregen voor hun geassocieerde anemie (zie rubriek 4.8).

Voorzorgen bij gebruik

Vanwege het risico op zweervorming in de mond en verkleuring van het gebit, mag niet op de tabletten worden gezogen of gekauwd en mogen ze niet in de mond worden gehouden; de tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Afgeraden combinaties:

+ **IJzer(zouten)** (injecteerbaar)

Lipothymie of zelfs shock te wijten aan de snelle afgifte van ijzer uit zijn complexe vorm en de verzadiging van transferrine.

+ Chlooramfenicol

Chlooramfenicol zou de respons op ijzertherapie kunnen vertragen.

Combinaties die bijzondere voorzorgen bij gebruik vereisen

+ Bisfosfonaten

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van bisfosfonaten door de vorming van slecht geabsorbeerde complexen. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ Cyclines (orale toediening): Tetracyclines en tetracyclinederivaten

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van cyclines en ijzer door de vorming van slecht geabsorbeerde complexen. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ Fluorochinolonen:

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van fluorochinolonen door de vorming van slecht geabsorbeerde complexen. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ Antacida: producten die calcium, aluminium of magnesium (magnesiumtrisilicaat) bevatten.

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van ijzerzouten. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ Penicillamine

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van penicillamine door de vorming van slecht geabsorbeerde complexen. Het verhoogt het risico op toxiciteit van D-penicillamine wanneer de behandeling met ferrosulfaat wordt stopgezet. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ Schildklierhormonen/Thyroxine

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van thyroxine, door de vorming van slecht geabsorbeerde complexen, wat leidt tot hypothyroxinemie. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ NSAIDs

In het geval van een medisch voorschrift voor gelijktijdige toediening van zowel ijzer als NSAIDs, moeten ze samen met voedsel worden ingenomen om gastro-intestinale irritatie en het bloedingsrisico geassocieerd met NSAIDs te verminderen.

+ Colestyramine

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van ijzerzouten. IJzer moet toegediend worden 1 tot 2 uur vóór of 4 tot 6 uur na de toediening van colestyramine.

+ Calcium, Zink

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van ijzerzouten door calcium en zink.

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van zink door ijzerzouten. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ **Methyldopa, Levodopa, Carbidopa**

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van dopa-derivaten door de vorming van slecht geabsorbeerde complexen. Als de twee geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet minstens 2 uur worden gelaten tussen de toediening van elk geneesmiddel.

+ **Andere vormen van interactie**

Fytinezuur (volkorengranen), polyfenolen (thee, koffie, rode wijn), calcium (melk, zuivelproducten) en sommige eiwitten (eieren) remmen op significante wijze de absorptie van ijzer.

Laat een interval tussen de inname van ijzerzouten en deze voedingsmiddelen (ten minste 2 uur).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen studies die specifiek gericht zijn op zwangere vrouwen. Echter, in het kader van een goed bekend geneesmiddel, is er een grote hoeveelheid bibliografische gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten) beschikbaar die erop duidt dat ferrosulfaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Tot slot, Tardyferon kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Borstvoeding

IJzerzouten worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische dosissen worden geen effecten op pasgeborenen/zuigelingen verwacht.

Tardyferon kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren hebben geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tardyferon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen in zeven klinische studies, met in totaal 1051 patiënten, waaronder 649 patiënten waarbij causaliteit met Tardyferon "niet uitgesloten" kan worden, **tijdens post-marketing ervaring of in de literatuur**.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA orgaansysteem classificatie en hieronder opgesomd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens).

SYSTEEM / ORGAANKLASSE (MedDRA classificatie)	VAAK ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	SOMS ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	NIET BEKEND (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheidsreactie, urticaria
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Larynxoedeem	*Longnecrose, *longgranuloom,

			*bronchusstenose
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie, diarree, opgezette buik, buikpijn, verandering van de kleur van de stoelgang, nausea	Abnormale ontlasting, dyspepsie, braken, gastritis	** Verkleuring van het gebit, **zweervorming in de mond, * slokdarmletsels gastro-intestinale melanose
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, erythemateuze huiduitslag	

*De patiënten, in het bijzonder oudere patiënten en patiënten met slikproblemen, kunnen ook een risico hebben op slokdarmletsels, bronchiaal granuloom en/of bronchusnecrose die kunnen leiden tot bronchusstenose in geval van verslikken (zie rubriek 4.4).

**Verkleuring van het gebit en zweervorming in de mond bij onjuiste toediening, wanneer op de tabletten wordt gekauwd of gezogen, of wanneer ze in de mond worden gehouden.

Andere speciale populaties:

In de literatuur zijn gevallen van gastro-intestinale melanose met een frequentie “niet bekend” gemeld bij oudere patiënten met chronische nierziekte, diabetes en/of hypertensie die behandeld werden met verschillende geneesmiddelen voor deze aandoeningen en die tegelijk ook ijzersuppletie kregen voor hun geassocieerde anemie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

.

4.9 Overdosering

Bij kinderen en volwassenen begint het risico op ijzertoxiciteit vanaf een dosis van 20 mg elementair ijzer per kg lichaamsgewicht, maar het risico is hoger vanaf 60 mg elementair ijzer per kg lichaamsgewicht.

Symptomen van intoxicatie

Een klassieke ijzerintoxicatie verloopt in vijf klinische fasen: gastro-intestinale fase (omvat tekenen van gastro-intestinale irritatie of necrose van de gastro-intestinale slijmvliezen met, in de meeste gevallen, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree), een symptoomloze fase, een fase van shock en metabole acidose, gevolgd door lever- en nierinsufficiëntie, een fase van hepatotoxiciteit en een fase van intestinale obstructie.

De diagnose van acute ijzerintoxicatie is gebaseerd op de klinische symptomen, een stijging van de serumijzerconcentratie (ongeveer 2 tot 9 uur na de blootstelling) en een abdominaal radiogram (als de ijzertabletten zijn ingenomen).

Behandeling van acute ijzerintoxicatie

Symptomatische behandeling:

Nauwgezette monitoring van de patiënt, in stand houden van de ademhaling en bloedsomloop (vocht- en elektrolytensamenwicht). Indien nodig, anti-shockmaatregelen.

Gastro-intestinale decontaminatie:

Een abdominaal radiogram kan gemaakt worden om de aanwezigheid van ijzertabletten in het maag-darmkanaal (maag of dunne darm) te bevestigen.

In geval van inname van een grote hoeveelheid ijzertabletten (als ijzer werd ingenomen in een dosis van meer dan 20 mg/kg of als het symptomatisch is) en alleen als de inname minder dan één uur voordien heeft plaatsgevonden, is het mogelijk om een deel van het ijzer te verwijderen door gastro-intestinale decontaminatie. Dit dient alleen in het ziekenhuis uitgevoerd te worden:

- Inductie van braken indien de patiënt bewust is en meewerkt (bijvoorbeeld met zeepwater of lauw zout water).
- Laxativum met macrogol of totale darmlavage is ook mogelijk (bijv. een lavage-oplossing met polyethyleenglycol kan toegediend worden in een dosis van 15 tot 40 ml/kg/u gedurende 4 tot 8 uur). Deze behandeling is aangewezen als het ijzergehalte blijft stijgen ondanks doeltreffend braken.

Na de lavage moet abdominale radiografie gebruikt worden om andere ijzertabletten of fragmenten van ijzertabletten op te sporen.

Opgelet: Gastro-intestinale decontaminaties zijn mogelijk maar mogen niet routinematig worden gebruikt voor de behandeling van ijzerintoxicatie.

Ijzerchelatietherapie

In geval van massieve ijzerintoxicatie, is deferoxamine via intraveneuze weg de referentietherapie. Voor gedetailleerde informatie, gelieve de SPK van deferoxamine te raadplegen.

Dimercaprol is gecontra-indiceerd in geval van ijzerintoxicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-anemische preparaten, ATC-code: B03AA07
Ijzersupplement.

Ijzer is een essentiële minerale voedingsstof die een fysiologische sleutelrol speelt en vereist is in talrijke functies zoals zuurstoftransport, ATP-productie, DNA-synthese en elektronentransport.

Werkingsmechanisme

Ijzer is het centrale atoom van heem en is daardoor een bestanddeel van hemoglobine en dus essentieel voor de erythropoëse.

Farmacodynamische effecten

Ijzer onderscheidt zich van andere mineralen door het ontbreken van een fysiologisch uitscheidingsmechanisme. Hierdoor wordt de ijzerbalans in het menselijk lichaam enkel gereguleerd door absorptie. De opname van ferrosulfaat (FeSO_4) wordt vergemakkelijkt door de Divalente proton-gekoppelde Metaalijzer Transporter (DMT1) in het proximale deel van de dunne darm (duodenum en proximale jejunum).

De absorptiecapaciteit van anemische patiënten kan vele malen groter zijn dan die van gezonde personen, waardoor het absorptie-oppervlak distaal aanzienlijk is vergroot. Het absorptieproces

is gevoelig voor diverse voedings- en andere factoren, die dit proces kunnen belemmeren, wat leidt tot onvoldoende absorptie en daardoor tot ijzertekort.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies hebben een goede hematologische respons (wijziging van Hb) en de reconstructie van de ijzerreserves (normalisatie van ferritine) aangetoond bij gebruik van oraal ferrosulfaat.

De specifieke farmaceutische formulering van Tardyferon (ferrosulfaat) stelt het product in staat zich aan te passen aan de gewijzigde absorptie-omstandigheden van het lichaam in geval van anemie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van ijzer is een actief procedé dat zich voornamelijk afspeelt in de twaalfvingerige darm en het proximale deel van het jejunum.

De combinatie van ferrosulfaat en hulpstoffen zorgt voor een continue en geleidelijke afgifte van ijzer. De absorptie ervan wordt verhoogd wanneer de ijzervoorraden verminderd zijn, en verlaagd wanneer de ijzervoorraden toereikend zijn.

Na de toediening van een orale dosis ferrosulfaat wordt de piekserumijzerconcentratie in ongeveer 2 uur bereikt.

Echter, in het geval van Tardyferon worden maximale ijzerplasmaspiegels in de meeste gevallen bereikt 7 uur na orale toediening van twee tabletten met verlengde afgifte (overeenkomend met 160 mg Fe^{2+}).

De absorptie is evenredig met de grootte van de dosis ferrosulfaat; de halfwaardetijd is ongeveer 6 uur. Normaal gesproken wordt 10 tot 35% van een orale dosis geabsorbeerd, maar bij ijzertekort wanneer de hemoglobinewaarden laag zijn en ijzervoorraden leeg zijn, stijgt dit cijfer tot 80 à 95%.

Gelijktijdige inname van bepaalde voedingsmiddelen of gelijktijdige toediening van specifieke geneesmiddelen kan de absorptie verstoren (zie rubriek 4.5).

Distributie

In het lichaam bevinden de ijzervoorraden zich voornamelijk in het beenmerg (erytroblasten), de erythrocyten, de lever en de milt. IJzer wordt met behulp van transferrine door de bloedbaan getransporteerd, voornamelijk naar het beenmerg, waar het wordt opgenomen in hemoglobine; de rest wordt opgeslagen in de opslagvormen ferritine of hemosiderine, of als myoglobine, waarbij kleinere hoeveelheden aanwezig zijn in heembevattende enzymen of in het plasma waar het gebonden is aan transferrine.

IJzer passeert door de placentabarière en kleine hoeveelheden komen in de moedermelk terecht. (zie rubriek 4.6) .

Biotransformatie

IJzer is een metaalion dat niet gemetaboliseerd wordt door de lever.

Eliminatie

Er bestaat geen actief mechanisme voor ijzeruitscheiding.

IJzer in overmaat wordt niet opgenomen door het darmkanaal en wordt voornamelijk uitgescheiden via de ontlasting. Gewoonlijk wordt ijzer uitgescheiden door exfoliatie van de epitheelcellen, urine en zweet. Andere situaties zoals menstruatie, zwangerschap, borstvoeding en pathologieën kunnen extra ijzerverlies veroorzaken. Veruit het grootste deel van het ijzer dat vrijkomt na afbraak van hemoglobine wordt door het lichaam opnieuw gebruikt voor de synthese van hemoglobine.

De gemiddelde ijzeruitscheiding bij gezonde personen wordt geschat op 0,8-1 mg/dag.

De belangrijkste uitscheidingsroutes zijn het maag-darmkanaal (desquamatie van enterocyten, afbraak van heem bij extravasatie van rode bloedcellen), het urogenitale kanaal en de huid. Overmatig digestief ijzer wordt voornamelijk uitgescheiden via de ontlasting.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen in de voorgestelde dosissen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Maltodextrine, microkristallijne cellulose, triethylcitraat, talk, ammoniomethacrylaatcopolymeer type B (EUDRAGIT RS 30D), ammoniomethacrylaatcopolymeer type A (EUDRAGIT RL 30D), glyceroldibehenaat.

Omhulling

Titaandioxide (E171), Sepifilm LP010*, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), triethylcitraat.

* samenstelling van Sepifilm LP010: hypromellose, microkristallijne cellulose, stearinezuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 2x10, 3x10, 6x10 en 6x15 hitte-verzegelde blisterverpakkingen van PVC/PVDC/Aluminium.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pierre Fabre Medicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128747

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 4 februari 2023