

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tardyferon 80 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gedroogd ijzersulfaat: 247,25 mg (overeenkomend met 80 mg ijzer)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie en behandeling van ferriprievе anemie.
Tardyferon 80 mg is bestemd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tardyferon is bestemd voor volwassenen.

De gebruikelijke dagelijkse dosis toegediend in geval van ferriprievе anemie bedraagt 100 à 200 mg Fe⁺⁺, zijnde 1 tot 2 tabletten met verlengde afgifte per dag. Bij zwangere vrouwen zal de dosering 1 tablet met verlengde afgifte per dag bedragen.

De dagelijks ijzerbehoeften zijn:

- bij de man: 0,5 tot 1 mg
- bij de vrouw: 0,7 tot 2 mg

Bij de zwangere vrouw is de dagelijkse behoefte in het eerste, tweede en derde trimester van de zwangerschap respectievelijk 13, 18 en 23 mg.

Het wordt algemeen erkend dat dosissen van 40 mg tot 100 mg per dag doeltreffend zijn voor de preventie van een ijzertekort bij 80% à 90% bij de zwangere vrouw.

- Vrouwen die borstvoeding geven: 10 tot 15 mg

Duur van de behandeling: De behandeling moet voldoende lang zijn om de anemie te corrigeren en de ijzerreserves te herstellen bij de volwassene, zijnde een duur van 3 tot 6 maanden afhankelijk van de daling van de reserves, of eventueel langer als de oorzaak van de anemie niet onder controle is gebracht.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Er dient niet op de tabletten te worden gezogen of gekauwd en de tablet dient niet in de mond te worden gehouden; de tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

De tabletten dienen voor of tijdens de maaltijd (behalve met de voedingsmiddelen vermeld in rubriek 4.5) te worden ingenomen, afhankelijk van de gastro-intestinale verdraagbaarheid.

4.3 Contra-indicaties

- Ijzeroverbelasting, in het bijzonder normo- of hypersideremische anemie, zoals thalassemie, refractaire anemie, anemie als gevolg van medullaire insufficiëntie.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle van de werkzaamheid is pas zinvol na 3 maanden vanaf het begin van de behandeling: dit moet de correctie van de anemie (hemoglobine, gemiddeld corpusculair volume) en het herstel van de ijzervoorraden (serumferritine, serumtransferrinereceptor en transferrineverzadigingscoëfficiënt) omvatten.

Waarschuwingen

De ijzerdeficiëntie geassocieerd met inflammatoire syndromen is niet gevoelig voor ijzer behandeling.

IJzerbehandeling zal, in de mate van het mogelijke, geassocieerd worden met de behandeling van de oorzaak.

Aspiratie van tabletten die ijzersulfaat bevatten, kan necrose van het bronchusslijmvlies veroorzaken, wat kan leiden tot hoest, hemoptyse, bronchusstenose en/of longinfectie (zelfs indien de aspiratie van de tabletten heeft plaatsgehad meerdere dagen of meerdere maanden voor het optreden van de symptomen). Oudere patiënten en patiënten met slikproblemen mogen alleen met ijzersulfaattabletten behandeld worden na een grondige evaluatie van het individuele risico op aspiratie van de patiënt. Andere farmaceutische vormen moeten worden overwogen. In geval van vermoeden van aspiratie, moeten de patiënten een arts raadplegen (zie rubriek 4.8).

Op basis van literatuurgegevens zijn zeldzame gevallen van gastro-intestinale melanose gemeld bij oudere patiënten die ijzersuppletie krijgen en lijden aan chronische nierziekte, diabetes en/of hypertensie en behandeld worden met verschillende geneesmiddelen voor deze ziekten. Deze melanose kan gastro-intestinale chirurgie belemmeren en moet daarom in aanmerking worden genomen, vooral als een operatie is gepland. Gezien dit risico is het raadzaam de chirurg te waarschuwen voor voortdurende ijzersuppletie (zie rubriek 4.8).

Op basis van literatuurgegevens zijn gevallen van maagzweren en maagbloedingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tabletten met ijzersulfaat (onbekende formulering). In dat geval wordt geadviseerd over te schakelen op een vloeibare formulering van ijzersulfaat (zie rubriek 4.8).

Tardyferon niet aan kinderen toedienen.

Onderbreek de behandeling met Tardyferon enkele dagen voorafgaand aan een test met benzydine, omwille van een risico op vals positieve resultaten.

De behandeling verder zetten tot correctie van de anemie (Hb en normale MCV) en herstel van de ijzerreserves (normalisering van het serum ijzergehalte en verzadiging van siderofiline), hetgeen meerdere maanden kan vragen.

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.

Tardyferon bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Afgeraden associaties:

IJzerzouten (injecteerbaar)

Een gevoel van zwakte en zelfs een shock te wijten aan de snelle afgifte van ijzer uit de complexe vorm en de verzadiging van transferrine.

Associaties die 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 weg): 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 op basis van calcium, aluminium en magnesium (magnesiumtrisilicaat). 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. Verhoogt het risico op toxiciteit van D-penicillamine als de behandeling met ijzersulfaat 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.

Colestyramine:

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van ijzerzouten.

Het 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.

Integraseremmers

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van integraseremmers.

- Bictegravir: tweederde afname in gastro-intestinale absorptie indien beide producten gelijktijdig of met vasten worden toegediend. Neem bictegravir ten minste 2 uur vóór ijzerzouten in, of samen met een maaltijd.
- Dolutegravir: Neem dolutegravir ten minste 2 uur vóór of 6 uur na ijzerzouten in, of samen met een maaltijd.
- Andere integraseremmers: er moet een interval zijn tussen doses van de twee geneesmiddelen dat voldoet aan de voorschrijfinformatie voor de integraseremmer.

Trientine

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van ijzerzouten. Bij gelijktijdige inname van beide geneesmiddelen moet een tussenpoos van ten minste 2 uur in acht worden genomen.

Entacapone

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van zowel entacapone als ijzerzouten door vorming van slecht geabsorbeerde complexen. Bij gelijktijdige inname van beide geneesmiddelen moet er een tussenpoos van ten minste 2 uur tussen beide toedieningen zijn.

Cefdinir

De gastro-intestinale absorptie van cefdinir is verminderd en er kan rode ontlasting optreden door de vorming van een niet-opneembaar complex tussen ijzerionen en cefdinir of een van zijn metabolieten. Indien beide geneesmiddelen gelijktijdig worden ingenomen, moet tussen de toediening van beide geneesmiddelen ten minste 2 uur liggen. De patiënt moet worden gecontroleerd op roodachtige ontlasting.

Associaties waarmee rekening moet worden gehouden

Acetohydroxaminezuur

Vermindering van de gastro-intestinale absorptie van zowel acetohydroxaminezuur als ijzerzouten.

Andere vormen van interactie

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

Laat een interval (van meer dan 2 uur, indien mogelijk) tussen de inname van ijzerzouten en de maaltijd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er bestaan geen specifieke studies bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester waarmee het risico op misvormingen kan worden beoordeeld. Er zijn echter geen aangeboren misvormingen gemeld in de literatuur of bij ervaringen na het in de handel brengen. Tijdens het tweede en derde trimester, is er een grote hoeveelheid bibliografische gegevens beschikbaar over zwangere vrouwen (meer dan 1000 zwangerschapsuitkomsten). Dit duidt erop dat ijzersulfaat niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Gegevens uit klinisch onderzoek tonen geen effect aan van ijzersuppletie tijdens de zwangerschap op geboortegewicht, prematuriteit en neonatale sterfte.

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

Borstvoeding

In moedermelk zijn geringe hoeveelheden ijzer aanwezig. De concentratie ervan wordt niet beïnvloed door de voeding van de moeder. Daarom verwachten wij geen effect bij de pasgeborene/zuigeling.

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 het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande tabel geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen in 7 klinische studies, goed voor een totaal van 1.051 patiënten, waarvan 649 patiënten op Tardyferon, en waarvoor de causaliteit met het product niet kan worden uitgesloten, tijdens de 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 ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald).

Systeem/Orgaanklassen (MedDRA classificatie)	Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Larynxoedeem	*Longnecrose, *longgranuloom, *bronchusstenose *zweervorming in de keel
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie, diarree, opgezette buik, buikpijn, verandering van de kleur van de stoelgang, nausea	Abnormale faeces, dyspepsie, braken, gastritis	**Verkleuring van het gebit, **zweervorming in de mond, *slokdarmletsels, *zweervorming in de slokdarm, gastro-intestinale melanose (zie rubriek 4.4) Maagbloeding, Maagzweer, Maagzweerbloeding, Erosieve gastritis (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, erythemateuze huiduitslag	Urticaria

*De patiënten, in het bijzonder oudere patiënten en patiënten met slikproblemen kunnen ook een risico hebben op slokdarmletsels (zweervorming in de slokdarm), zweervorming in de keel, bronchusgranuloom en/of bronchiale necrose 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.

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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering van ijzer gemeld, vooral bij kinderen. Het risico van toxiciteit door overdosering begint bij een dosis van 20mg/kg elementair ijzer, en het risico neemt toe bij doses van 60mg/kg of meer.

Symptomen

IJzervergiftiging kent 5 opeenvolgende symptomatische fasen:

- Een gastro-intestinale fase met irritatie van het maagslijmvlies - in de meeste gevallen gecombineerd met buikpijn - misselijkheid, braken, diarree en bloedingen (hematemesis, melaena), die zich kunnen ontwikkelen tot necrose.
- Een latente fase zonder klinische symptomen, met verbetering of verdwijnen van de gastro-intestinale symptomen.
- Een systemische fase met het optreden van anion gap metabole acidose, coagulopathie en hemodynamische instabiliteit (hypovolemie, hypotensie) met hypoperfusie van organen (acuut nierfalen, lethargie en coma, vaak met convulsies), die kan overgaan in shock.
- Een hepatotoxiciteitsfase die kan gaan van verhoogde transaminasen tot coagulopathie en hepatische encefalopathie.
- Enige tijd na de vergiftiging zijn gastro-intestinale stenosen als gevolg van de genezing van gastro-intestinale wonden mogelijk. Monitoring van verklikkende tekenen wordt daarom aanbevolen.

De diagnose is voornamelijk gebaseerd op de klinische symptomen en wordt aangetoond door een verhoogd serumijzergehalte en een röntgenonderzoek van de buik (ter bevestiging van de aanwezigheid van ijzertabletten in het maag-darmkanaal).

Beheer

De behandeling moet zo snel mogelijk beginnen:

- Symptomatische behandeling: rigoureuze bewaking van de patiënt is vereist. Shock, dehydratie en zuur-baseafwijkingen worden behandeld volgens de standaardpraktijk in een gespecialiseerde omgeving (behoud van de ademhaling, het bloedvolume, het water-elektrolytenevenwicht en de urineproductie van de patiënt).
- gastro-intestinale decontaminatie: gastro-intestinale decontaminatie kan in bepaalde situaties in een gespecialiseerde omgeving worden overwogen, maar mag niet routinematig worden toegepast. In het bijzonder kan darmspoeling met een polyethyleenglycoloplossing worden overwogen, als er een aanzienlijk aantal ijzertabletten of concretie in het maagdarmkanaal zichtbaar is op de röntgenfoto van de patiënt. Dan moet dit worden uitgevoerd totdat transparant afvalwater wordt verkregen.
- IJzerchelatietherapie: afhankelijk van de concentraties serumijzer en de ernst of het voortduren van de symptomen kan bij ernstige vergiftiging het gebruik van een chelatiemiddel worden aanbevolen. Deferoxamine is de referentietherapie. Zie de SmPC van deferoxamine voor meer informatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

IJzer is een mineraal en een essentiële voedingsstof die een fysiologische sleutelrol speelt in vele functies zoals zuurstoftransport, ATP productie, synthese van DNA en elektrontransport. Het ijzer in Tardyferon wordt vrijgegeven door een bijzonder galenisch procedé; de vrijgave van ijzer, traag en continu, in een tijdsspanne van 7 uur laat een hoge absorptiegraad toe.

Werkingsmechanisme

IJzer is het centrale atoom van het heem. Als noodzakelijk element voor de vorming van hemoglobine en in het oxydatieproces in levende weefsels, vormt ijzer ook een essentieel

onderdeel van myoglobine, wat nodig is voor de exploitatie van zuurstof in de spieren, alsook talrijke enzymen die betrokken zijn in de ademhaling van de cellen of de biotransformatie, zoals cytochromen, catalase of oxydasen.

Farmacodynamische effecten:

IJzer onderscheidt zich van andere mineralen, omdat het evenwicht ervan in het menselijk lichaam alleen geregeld wordt door de absorptie ervan en omdat er geen fysiologisch uitscheidingsmechanisme voor bestaat. De opname van ijzersulfaat (FeSO_4) wordt vergemakkelijkt door de ijzer transporter (DMT1) in het proximale deel van de dunne darm (duodenum en proximale jejunum).

De absorptiecapaciteit van anemische patiënten kan meerdere keren worden verhoogd ten opzichte van gezonde personen, zodat het absorptie-oppervlak sterk wordt vergroot. Het absorptieproces is gevoelig voor diverse voedings- en andere factoren die het proces kunnen belemmeren, wat leidt tot onvoldoende absorptie en daardoor tot een ijzertekort.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Klinische onderzoeken hebben een goede hematologische respons (wijziging van de hemoglobine) en de reconstructie van ijzervoorraden (normalisatie van ferritine) aangetoond bij gebruik van oraal ijzersulfaat.

De specifieke farmaceutische formulering van Tardyferon (ijzersulfaat) maakt adequate aanpassingen mogelijk bij gewijzigde absorptie-omstandigheden in het menselijk 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 ijzersulfaat 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.

De absorptie van ijzer kan door inname van bepaalde voedingsmiddelen of dranken en bij gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen worden gewijzigd (zie rubriek 4.5).

Distributie

De ijzervoorraden bevinden zich in het lichaam voornamelijk in het beenmerg (erythroblasten), de erythrocyten, de lever en in de milt. IJzer wordt in de bloedbaan aan transferrine gebonden en getransporteerd naar het beenmerg, waar het in de hemoglobine wordt opgenomen.

Biotransformatie

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

Uitscheiding

Er bestaat geen actief mechanisme voor de ijzeruitscheiding.

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

De belangrijkste uitscheidingsroute is het maagdarmkanaal (desquamatie van enterocyten, degradatie van het heem bij extravasatie van rode bloedcellen), het urogenitaal kanaal en de huid.

Overmatig digestief ijzer wordt voornamelijk uitgescheiden via de stoelgang.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teratologische dierstudies die gebruik maakten van hoge dosissen ijzer, toonden geen enkele toename van de frequentie van misvormingen bij de nakomelingen van muizen of ratten die tijdens de zwangerschap behandeld werden met dosissen die 1.100 keer hoger lagen dan de therapeutische dosis bij de mens.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

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

Omhuiling:

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

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen.
Doos van 30 en 100 tabletten met verlengde afgifte (oraal gebruik).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Pierre Fabre Médicament
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

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

BE109742

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01-02-1978

Datum van laatste verlenging: 07-12-2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 04/2024