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 ferriprieve anemie.
Tardyferon 80 mg is bestemd voor volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Tardyferon is bestemd voor volwassenen en wordt toegediend via orale weg.
De gebruikelijke dagelijkse dosis toegediend in geval van ferriprieve 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.

Controle van de doeltreffendheid is pas nuttig na ten minste 3 maanden behandeling: ze moet betrekking hebben op de correctie van de anemie (hemoglobine (Hb), gemiddeld corpusculair volume (MCV)) en op het herstel van de ijzerreserves (serumferritine, serumtransferrinereceptor en transferrinesaturatie coëfficiënt).

Wijze van toediening

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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van anemie, anders dan ferriprieve anemie.
- Alle gevallen gekenmerkt door hypersideremie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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).

In de literatuurgegevens werden er gevallen van gastro-intestinale melanose waargenomen bij oudere patiënten met chronische nierinsufficiëntie, 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). Tardyferon niet aan kinderen toedienen.

Onderbreek de behandeling met Tardyferon enkele dagen voorafgaand aan een test met benzidine, 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.

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.

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. 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 ijzersulfaat 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 nodig is.

Borstvoeding
IJzerzouten worden in de moedermelk uitgescheiden, maar bij therapeutische doses 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 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot <1/10), soms (≥ 1/1.000 tot <1/100), zelden (≥ 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** (≥ 1/100 tot <1/10)	**Soms** (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	**Frequentie niet bekend** (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
Immuunsysteemaandoe-ningen		Overgevoeligheid	Urticaria
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Larynxoedeem	*Longnecrose, *longgranuloom, *bronchusstenose *zweervorming in de keel
Maagdarmstelselaandoe-ningen	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
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, erythemateuze huiduitslag	

*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.

Andere speciale populaties:
In de literatuur zijn gevallen van gastro-intestinale melanose met een frequentie 'niet bekend' gemeld bij oudere patiënten met chronische nierinsufficiëntie, 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie –

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Bij kinderen en volwassenen begint het risico op ijzertoxiciteit aan een dosis van 20 mg elementair ijzer per kg lichaamsgewicht, maar het risico is hoger bij 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 abdominale radiografie (als de ijzertabletten zijn ingenomen).

Behandeling van acute ijzerintoxicatie

Symptomatische behandeling:

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

Gastro-intestinale decontaminatie

Een abdominale radiografie kan uitgevoerd worden om de aanwezigheid van ijzertabletten in het maagdarmkanaal (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 ze 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 die alleen in het ziekenhuis zou mogen uitgevoerd 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 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 moeten abdominale radiografieën uitgevoerd 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

IJzer is een mineraal en een essentiële voedingsstof die een fysiologische sleutelrol speelt in vele functies zoals zuurstoftransport, ATP productie, synthese van DNA en elektronentransport. 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 erytrocyten, 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.
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

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

01/2022
Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 02/2022