

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TARDYFER 80 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio prolungato contiene 247,25 mg di solfato ferroso secco (equivalente a 80 mg Fe<sup>2+</sup>).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato

Compresse rotonde di colore arancio-rosa

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Carenza di ferro

Tardyfer<sup>®</sup> 80 mg è indicato nei bambini di età superiore a 10 anni e negli adulti.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Indicato in adulti e bambini esclusivamente di età superiore a 10 anni.

Uso orale.

#### Posologia

- in adulti e bambini di età superiore a 10 anni: 1 compressa al giorno.

- in caso di marcata anemia da carenza di ferro, adulti e bambini di età superiore a 10 anni possono aumentare il dosaggio a 2 compresse al giorno (mattino e sera).

#### Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere succhiate, masticate o tenute in bocca, ma devono essere deglutite intere con acqua.

Le compresse devono essere assunte prima dei pasti o durante i pasti (eccetto con gli alimenti descritti nel paragrafo 4.5), a seconda della tollerabilità gastrointestinale.

Nel caso si dimenticasse la somministrazione di 1 o più dosi, il trattamento deve essere continuato con la stessa posologia.

#### Durata del trattamento

Il trattamento deve continuare fino alla normalizzazione dei livelli dei parametri ematologici.

Il trattamento può essere prolungato per il tempo necessario alla correzione della carenza di ferro.

Il periodo di trattamento varia in funzione della gravità della carenza di ferro. Generalmente sono richiesti circa 3-6 mesi di terapia, o di più in caso di persistenza della patologia.

Il controllo dell'efficacia è utile solo dopo 3 mesi di trattamento: deve includere la correzione dell'anemia (emoglobina, volume globulare medio) e il ripristino delle riserve di ferro (ferritina sierica, recettore sierico della transferrina e coefficiente di saturazione della transferrina).

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- emosiderosi,
- emocromatosi,
- anemia emolitica,
- pazienti che ricevono ripetutamente trasfusioni di sangue,

- in caso di concomitante terapia parenterale a base di ferro,
- in presenza di diverticoli intestinali o di qualsiasi altra ostruzione intestinale.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Avvertenze**

Preparazioni a base di ferro ad alto dosaggio (10-20 volte superiori alla posologia usuale) possono causare avvelenamento specialmente nei bambini. Particolare cautela deve essere presa nel caso vengano utilizzati altri integratori alimentari e/o a base di sali di ferro. Tardyfer deve essere somministrato con cautela in pazienti con anemia emolitica, emoglobinopatia, mielodisplasia e altre patologie che colpiscono le riserve o l'assorbimento del ferro.

Terapie a base di ferro, per quanto possibile, devono essere combinate con il trattamento della causa.

L'iposideremia associata a sindromi infiammatorie non risponde al trattamento con ferro.

I pazienti, specialmente quelli anziani e quelli con disturbi di deglutizione, in caso di via di somministrazione errata (vedere par. 4.8), potrebbero essere a rischio di ulcerazione dell'esofago, granuloma bronchiale e/o necrosi che potrebbe portare a broncostenosi.

Sulla base dei dati di letteratura, in pazienti anziani con malattie renali croniche, diabete e/o ipertensione, che hanno assunto molti medicinali per trattare queste malattie e che hanno trattato l'anemia associata con integratori a base di ferro, è stata riscontrata melanosì gastrointestinale (vedere par. 4.8),.

##### **Precauzioni di impiego**

A causa del rischio di ulcerazioni della bocca e di alterazione del colore dei denti, le compresse non devono essere succhiate, masticate o tenute in bocca, ma devono essere deglutite intere con acqua.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### **Combinazioni sconsigliate:**

###### **+ Sali di ferro (per via iniettiva)**

Senso di svenimento o anche shock attribuibile al rapido rilascio di ferro dalla sua forma complessa e alla saturazione della transferrina.

###### **+ Cloramfenicolo**

Il cloramfenicolo può ritardare la risposta alla terapia a base di ferro.

##### **Combinazioni che richiedono speciali precauzioni d'uso:**

###### **+ Bifosfonati**

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale dei bifosfonati per la formazione di complessi di scarso assorbimento. Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

###### **+ Cicline (via orale): Tetracicine e derivati delle tetracicine**

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale sia delle cicline per la formazione di complessi di scarso assorbimento che del ferro. Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+ **Fluorochinoloni:** ciprofloxacina e altri

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale dei fluorochinoloni per la formazione di complessi di scarso assorbimento. Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+ **Antiacidi:** prodotti contenenti calcio, alluminio e magnesio (magnesio trisilicato)

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale dei sali di ferro.

Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+ **Penicillamina**

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale di penicillamina per la formazione di complessi di scarso assorbimento.

Aumento del rischio di tossicità della D-penicillamina al termine della terapia con ferro solfato.

Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+ **Ormoni tiroidei/tiroxina:**

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale della tiroxina per la formazione di complessi di scarso assorbimento, che porta a ipotiroxinemia.

Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+ **Farmaci antinfiammatori non steroidei:**

In caso di somministrazione contemporanea di sali di ferro e farmaci antinfiammatori non steroidei, essi devono essere presi con il cibo per ridurre l'effetto irritante a livello gastrointestinale e il rischio di sanguinamento associato agli antinfiammatori.

+ **Colestiramina**

Riduzione dell'assorbimento di ferro a livello gastrointestinale. Il ferro deve essere somministrato 1 o 2 ore prima o 4 ore dopo la assunzione di colestiramina.

+ **Calcio, Zinco**

Riduzione dell'assorbimento di ferro a livello gastrointestinale da calcio e zinco.

Riduzione dell'assorbimento di zinco a livello gastrointestinale da sali di ferro.

Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+ **Metildopa, Levodopa, Carbidopa**

Riduzione dell'assorbimento gastrointestinale dei derivati della dopa, per la formazione di complessi di scarso assorbimento,

Se entrambi i medicinali sono assunti contemporaneamente, separare le somministrazioni di ognuno dei medicinali di almeno 2 ore.

+**Altre forme di interazione:**

Acidi fitici (cereali di grano integrale), polifenoli (tè, caffè, vino rosso), calcio (latte e latticini) e alcune proteine (uova) inibiscono significativamente l'assorbimento di ferro.

Lasciare un intervallo fra la somministrazione di sali di ferro e di questi alimenti (almeno 2 ore).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non esistono studi dedicati alle donne in gravidanza. Comunque, nel contesto di un medicinale, ben noto, è disponibile una ampia bibliografia sulle donne in gravidanza (più di 1000 risultati di donne esposte) che indica che non si rilevano malformazioni né tossicità feto/neonatale. Inoltre, studi nell'animale non mostrano tossicità dell'apparato riproduttivo (vedere paragrafo 5.3).

In conclusione, Tardyfer può essere utilizzato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

### Allattamento

I Sali di ferro sono escreti nel latte materno ma, a dosi terapeutiche, non sono documentati effetti nel neonato/bambino.

Pertanto l'utilizzo di Tardyfer può essere preso in considerazione durante l'allattamento

## Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti sulla fertilità maschile e femminile.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Tardyfer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella seguente riporta le reazioni avverse osservate in sette studi clinici, per un totale di 1.051 pazienti: per 649 pazienti trattati con Tardyfer la valutazione di causalità era "non esclusa", durante l'esperienza post-marketing o in letteratura.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI (MedDRA)     | COMUNE ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )  | NON COMUNE ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ) | NON NOTA (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)   |
|---|---|---|---|
| Disturbi del sistema immunitario                  |   |   | Reazioni di ipersensibilità, orticaria  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche |   | Edema laringeo                            | *necrosi polmonare<br>*granuloma polmonare<br>*broncostenosi  |
| Patologie gastrointestinali                       | Stipsi, diarrea, distensione addominale, dolore addominale, scolorimento delle feci, nausea | Feci anomale, dispepsia, vomito, gastrite | **alterazione del colore dei denti,<br>** ulcerazione della bocca<br>* lesioni esofagee<br><br>Melanosi gastrointestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo   |   | Prurito, rash eritematoso                 |   |

\*I pazienti, specialmente pazienti anziani e pazienti con disturbi di deglutizione, in caso di via di somministrazione errata (vedere par. 4.4), potrebbero essere a rischio di ulcerazione dell'esofago, granuloma bronchiale e/o necrosi che può causare broncostenosi.

\*\* Alterazione del colore dei denti e ulcerazioni della bocca in caso di somministrazione non corretta, quando le compresse vengono masticate, succhiate o tenute in bocca.

Altre popolazioni speciali:

In letteratura sono stati riportati casi di melanosi gastrointestinale con frequenza non nota in pazienti anziani con malattie croniche renali, diabete e/o ipertensione, trattati con molti medicinali per queste malattie e trattati con integratori a base di ferro (vedere par. 4.4) per l'anemia associata.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

Nei bambini e negli adulti, il rischio di tossicità dovuta all'assunzione di ferro si verifica da 20 mg di ferro elementare per kg di peso in su, ma è maggiore da 60 mg di ferro elementare per kg di peso.

#### *Sintomi di intossicazione*

L'avvelenamento classico da ferro si verifica in cinque fasi: fase gastrointestinale (inclusi segni di irritazione gastrointestinale o necrosi della mucosa gastrointestinale accompagnati nella maggior parte dei casi da dolore addominale, nausea, vomito, diarrea), fase quiescente, fase di shock e acidosi metabolica seguita da insufficienza epatica e renale, fase di epatotossicità e fase di ostruzione intestinale.

La diagnosi di avvelenamento da ferro si basa su sintomi clinici, elevati livelli di ferro sierico (circa 2-9 ore dopo l'esposizione) ed esame addominale ai raggi X (se sono state consumate compresse di ferro)

#### *Trattamento di tossicità acuta da ferro*

#### *Trattamento sintomatico*

Controllo attento del paziente, mantenimento della respirazione e circolazione sanguigna (equilibrio di fluidi ed elettroliti).

#### *Decontaminazione gastrointestinale*

Una radiografia addominale può essere effettuata per confermare la presenza di compresse di ferro nel tratto gastrointestinale (stomaco o piccolo intestino).

In caso di assunzione di un elevato numero di compresse (se il ferro è stato ingerito con dosaggio superiore a 20 mg/kg o se sintomatico) e solo se l'ingestione è avvenuta entro un'ora, è possibile rimuovere parte del ferro consumato con una decontaminazione gastrointestinale che deve essere effettuata in ospedale:

- Induzione al vomito se il paziente è cosciente e co-operativo (per es. con acqua saponata o acqua tiepida salata)
- Lassativi contenenti macrogol o irrigazione intestinale completa (per es. può essere somministrata soluzione lavante di polietilenglicole alla velocità di 15-40 ml/kg/hr per 4-8 ore)

Dopo il lavaggio dovrebbe essere effettuata una radiografia addominale per verificare la presenza di compresse di ferro o frammenti.

*Attenzione:* la decontaminazione gastrointestinale è possibile ma non deve essere effettuata di routine nella gestione degli avvelenamenti da ferro.

*Terapia con chelanti del ferro:*

In caso di intossicazione grave, la terapia di riferimento per l'avvelenamento da ferro è l'infusione di deferoxamina. Per maggiori informazioni, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di deferoxamina.

Il dimercapolo è controindicato nei casi di intossicazione da ferro.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: preparati antianemici, codice ATC: B03AA07

Supplemento di solfato ferroso

Il ferro è un componente nutriente minerale che ha ruoli fisiologici chiave ed è necessario per numerose funzioni come il trasporto dell'ossigeno, la produzione di ATP, la sintesi del DNA e il trasporto degli elettroni.

#### Meccanismo d'azione

Come atomo centrale dell'eme, il ferro è un costituente dell'emoglobina ed è inoltre essenziale per l'eritropoiesi.

#### Effetti farmacodinamici

Il ferro si differenzia da altri minerali perché la regolazione della quantità di ferro nel corpo è regolata dall'assorbimento, non essendoci meccanismi fisiologici di escrezione. L'assorbimento di ferro solfato ( $\text{FeSO}_4$ ) è facilitata dal trasportatore di metalli bivalenti (DMT-1) accoppiato ai protoni nella sezione prossimale dell'intestino tenue (duodeno e digiuno prossimale).

La capacità di assorbimento dei pazienti anemici può essere superiore a quella dei soggetti sani, mentre la superficie di assorbimento è più estesa a livello distale. Il processo di assorbimento è sensibile a diversi fattori della dieta e ad altri, questo può inficiare il processo portando a un'insufficiente assorbimento e alla conseguente carenza di ferro.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici hanno dimostrato che la risposta ematologica (modifiche dell'emoglobina) e il ripristino delle riserve di ferro (normalizzazione della ferritina) è soddisfatta con la somministrazione di ferro solfato.

La particolare formulazione farmaceutica di Tardyfer (ferro solfato) consente un adattamento alle diverse condizioni di assorbimento del corpo in caso di anemia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### **Assorbimento**

L'assorbimento del ferro è un processo attivo che si svolge per lo più nel duodeno e nel tratto superiore del digiuno. La combinazione di ferro solfato e degli eccipienti consente un rilascio graduale e continuo di ferro. L'assorbimento aumenta quando le riserve di ferro sono esaurite e diminuisce quando le riserve di ferro sono sufficienti.

Dopo una dose orale di solfato ferroso, il picco di concentrazione sierica di ferro è raggiunto in circa 2 ore.

Comunque, nel caso di Tardyfer, i livelli plasmatici massimi di ferro sono raggiunti 7 ore dopo la somministrazione orale di 2 compresse a rilascio prolungato (equivalenti a 160 mg di Fe<sup>2+</sup>) nella maggioranza dei casi.

L'assorbimento è proporzionale alla dose di solfato di ferro; l'emivita è di circa 6 ore. Normalmente viene assorbita una quantità variabile dal 10 al 35% di una dose orale, ma in caso di carenza di ferro, quando i valori dell'emoglobina sono bassi e le riserve di ferro sono vuote, questa percentuale cresce all'80- 95%.

La concomitante assunzione di certi cibi o la concomitante somministrazione con farmaci specifici può interferire con l'assorbimento (vedere paragrafo 4.5).

### **Distribuzione**

Nel corpo, le riserve di ferro sono localizzate nel midollo osseo (eritroblasti) e negli eritrociti, fegato e milza. Il ferro è trasportato dalla transferrina attraverso il circolo ematico, principalmente all'interno del midollo osseo, dove è incorporato nell'emoglobina; il rimanente è contenuto all'interno di sistemi di deposito, ferritina o emosiderina, o come mioglobina, con quantità minori che si trovano negli enzimi contenenti l'eme o legate alla transferrina nel plasma.

Il ferro passa la barriera placentare e piccole quantità possono essere trovate nel latte materno (vedere paragrafo 4.6).

### **Biotrasformazione**

Il ferro è uno ione metallico, non è metabolizzato nel fegato.

### **Eliminazione**

Non esistono meccanismi di escrezione attiva del ferro.

Il ferro in eccesso non è assorbito dal tratto intestinale ed è eliminato principalmente con le feci. Di norma il ferro è escreto attraverso lo sfaldamento delle cellule epiteliali, con le urine ed il sudore. Altre situazioni quali mestruazioni, gravidanza, allattamento e patologie possono causare un'ulteriore perdita di ferro. La maggior parte del ferro che viene rilasciato dopo la degradazione dell'emoglobina viene riusata dal corpo per la sintesi dell'emoglobina.

Il ferro medio escreto in soggetto sano è di 0.8-1 mg/die.

Le principali vie di eliminazione sono il tratto gastrointestinale (desquamazione degli enterociti, abbattimento dell'emoglobina per stravasamento dei globuli rossi), il tratto urogenitale e la pelle.

Il ferro digerito in eccesso è principalmente eliminato attraverso le feci.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo alle dosi indicate, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva e sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa**

Maltodestrina, Cellulosa microcristallina, Trietil citrato, Talco, Copolimero ammonio metacrilato dispersione Tipo B (EUDRAGIT RS 30D), Copolimero ammonio metacrilato dispersione Tipo A (EUDRAGIT RL 30D), Glicerolo dibeenato.

**Rivestimento della compressa** Titanio diossido, Sepifilm LP010\*, Ossido di ferro giallo, Ossido di ferro rosso, Trietil citrato

\* composizione del Sepifilm LP010: Ipromellosa, Cellulosa microcristallina, Acido stearico

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna precauzione speciale per la conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister termosaldato (PVC/PVDC/Alluminio).

Confezioni da 2x10, 3x10 e 6x10.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PIERRE FABRE PHARMA S.R.L.

Via G. Washington, 70

20146 MILANO - Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

041219015 – 80 mg compresse a rilascio prolungato – 20 compresse in blister  
PVC/PVDC/PE/AL

041219027 – 80 mg compresse a rilascio prolungato – 30 compresse in blister  
PVC/PVDC/PE/AL

041219039 – 80 mg compresse a rilascio prolungato – 60 compresse in blister  
PVC/PVDC/PE/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Gennaio 2012

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**