

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tardyferon Fol Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 247,25 mg getrocknetes Eisen(II)sulfat (entsprechend 80 mg zweiwertigem Eisen) und 0,35 mg Folsäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Synthetische Zusammensetzung: Retardtablette.

Runde, blassrosa beschichtete Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von latentem Eisenmangel und Eisenmangelanämien mit Folsäuredefizit während der Schwangerschaft.

Tardyferon Fol wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von 12 - 18 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung Erwachsene und Jugendliche

Leichte Eisenmangelanämien und latenter Eisenmangel mit Folsäuredefizit:

Einmal täglich 1 Tardyferon Fol in der Früh, das entspricht 80 mg elementarem Eisen und 0,35 mg Folsäure.

Schwere Eisenmangelanämien mit Folsäuredefizit:

Zweimal täglich 1 Tardyferon Fol morgens und abends, das entspricht 160 mg elementarem Eisen und 0,70 mg Folsäure.

Für Tardyferon Fol gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren.

Dauer der Anwendung

Diese hat lang genug zu sein, um eine Anämie zu korrigieren und die Eisenreserven wiederherzustellen. Die Behandlung soll grundsätzlich 3 bis 6 Monate lang erfolgen, je nach Erschöpfungsgrad der Reserven, und gegebenenfalls verlängert werden, wenn die Ursache der Anämie nicht unter Kontrolle gebracht werden kann.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten dürfen nicht gelutscht, zerkaut oder länger im Mund gelassen werden, sondern sind unzerkaut mit Wasser zu schlucken.

Je nach gastrointestinaler Verträglichkeit sind die Tabletten vor oder zu den Mahlzeiten einzunehmen (außer mit bestimmten Nahrungsmitteln, siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Eisenüberladung, insbesondere normo- oder hypersiderämische Anämie, wie Thalassämie, refraktäre Anämie oder Anämie aufgrund von Knochenmarksinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Folsäure

Die Verabreichung von Folsäure in Tagesdosen von 1 mg und mehr kann bei Patienten mit Megaloblasten-Anämie infolge eines Vitamin B12-Mangels zu einer Remission der hämatologischen Parameter führen, während die neurologischen Manifestationen jedoch fortschreiten.

Warnhinweise

Eine Wirksamkeitskontrolle ist erst 3 Monate nach Behandlungsbeginn sinnvoll. Diese soll die Korrektur der Anämie (Hämoglobin, mittleres Korpuskularvolumen) und die Wiederauffüllung des Eisenspeichers (Serum-Ferritin, lösliche Transferrinrezeptoren im Serum und Transferrin-Sättigungskoeffizient) einschließen.

Patienten mit einer Hyposiderinämie mit systemischen inflammatorischen Anzeichen sprechen nicht auf eine Eisenbehandlung an.

Die Eisentherapie muss, soweit es möglich ist, zusammen mit der Behandlung der Ursache erfolgen.

Aspiration von Eisensulfat-Tabletten kann eine Nekrose der Bronchialschleimhaut verursachen, die zu Husten, Hämoptyse, Bronchostenose und/oder Lungeninfektion führen kann (selbst wenn die Aspiration einige Tage bis Monate vor diesen Symptomen erfolgte). Ältere Patienten und Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Aspirationsrisikos mit Eisensulfat-Tabletten behandelt werden. Alternative Formulierungen sollten in Betracht gezogen werden. Patienten sollten bei Verdacht auf Aspiration einen Arzt aufsuchen (siehe Abschnitt 4.8).

Basierend auf Literaturdaten wurden seltene Fälle von gastrointestinaler Melanose bei älteren Patienten berichtet, die eine Eisensubstitution erhielten und an chronischer Nierenerkrankung, Diabetes und/oder Bluthochdruck litten und mit mehreren Arzneimitteln gegen diese Erkrankungen behandelt wurden. Eine Melanose kann Magen-Darm-Operationen behindern und muss daher berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine Operation geplant ist. Angesichts dieses Risikos ist es ratsam, den Chirurgen vor einer fortlaufenden Eisensubstitution zu warnen (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko einer möglichen Eisenüberdosierung zu vermeiden, ist besondere Vorsicht geboten, falls diätetische oder andere Eisensalz-Ergänzungen angewendet werden.

Basierend auf Literaturdaten wurden Fälle von Magengeschwüren und Magenblutungen bei Patienten berichtet, die mit Eisen(II)-sulfat-Tabletten (unbekannte Formulierung) behandelt wurden. In diesen Fällen wird empfohlen, auf eine flüssige Formulierung von Eisen(II)-sulfat und Folsäure oder auf eine flüssige Formulierung von Eisen(II)-sulfat in Kombination mit einem Folsäure-Präparat umzusteigen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei vorbestehenden Entzündungen oder Geschwüren der Magen-Darmschleimhaut soll der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Verschlimmerung der Magen-Darmerkrankung abgewogen werden.

Wie bei jeder oralen Eisentherapie verfärbt sich auch nach Einnahme von Tardyferon Fol der Stuhl dunkel. Dies ist ohne jede Bedeutung.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des Risikos von Mundulzera und Zahnverfärbungen dürfen die Tabletten nicht gelutscht, gekaut oder länger im Mund gelassen werden, sondern sind unzerkaut mit Wasser zu schlucken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eisen

Nicht empfohlene Kombinationen

Eisensalze (i.v.):

Die Kombination einer oralen mit einer i.v.-Eisentherapie kann zu Transferrinsättigung sowie zu Unwohlsein, Schwindel bis hin zu einem Schock auf Grund der schnellen Eisenfreisetzung führen.

Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind

Bisphosphonate:

Die gleichzeitige Einnahme von Bisphosphonaten vermindert deren Magen-Darm-Resorption auf Grund der Bildung von schlecht resorbierbaren Komplexen. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Tetrazykline (oral):

Die gleichzeitige Einnahme von Tetrazyklinen bzw. Tetrazyklinderivaten zusammen mit Tardyferon Fol vermindert die Resorption beider Arzneimittel. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Fluorchinolone:

Die gleichzeitige Einnahme von Fluorchinolonen vermindert deren gastrointestinale Resorption auf Grund der Bildung von schlecht resorbierbaren Komplexen. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Methyldopa, Levodopa, Carbidopa:

Die gleichzeitige Einnahme von Dopa-Derivaten vermindert deren gastrointestinale Resorption auf Grund der Bildung von schlecht resorbierbaren Komplexen. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Penicillamin:

Die gleichzeitige Einnahme von Penicillamin vermindert dessen gastrointestinale Resorption auf Grund der Bildung von schlecht resorbierbaren Komplexen. Wenn die Eisen-Behandlung beendet wird, erhöht sich das Toxizitätsrisiko von D-Penicillamin. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Schilddrüsenhormone/Thyroxine:

Die gleichzeitige Einnahme von Thyroxin vermindert dessen gastrointestinale Resorption auf Grund der Bildung von schlecht resorbierbaren Komplexen, was zur Hypothyroxinämie führen kann. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Antazida (Aluminium-, Magnesiumtrisilikat-, Calcium-, Wismuthältig):

Vermindern die gastrointestinale Eisen-Resorption. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Cholestyramin:

Vermindert die gastrointestinale Eisen-Resorption. Tardyferon Fol sollte 1-2 Stunden vor oder 4-6 Stunden nach Cholestyramin eingenommen werden.

Calcium, Magnesium, Zink:

Calcium-, Magnesium- und Zink-Ergänzungspräparate vermindern die gastrointestinale Eisen-Resorption. Eisensalze vermindern die Resorption von Zink. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Integrase-Inhibitoren:

Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Integrase-Inhibitoren.

Bictegravir:

Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Bictegravir um zwei Drittel, wenn beide Produkte gleichzeitig oder auf nüchternen Magen verabreicht werden. Bictegravir sollte mindestens 2 Stunden vor Eisensalzen verabreicht oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Dolutegravir:

Beide Arzneimittel können zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Alternativ sollte der Integrasehemmer 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach Eisen eingenommen werden.

Andere Integrase-Inhibitoren:

Es sollte ein deutlicher zeitlicher Abstand zwischen den Dosen entsprechend der Fachinformation des jeweiligen Integrasehemmers eingehalten werden.

Trientin:

Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Eisensalzen. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Entacapon:

Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Entacapon und Eisensalzen durch Bildung schlecht resorbierbarer Komplexe. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2-3 Stunden liegen.

Cefdinir:

Die gastrointestinale Resorption von Cefdinir wird verringert und rötlicher Stuhl kann durch die Bildung eines nicht resorbierbaren Komplexes zwischen Eisen(III)-Ionen und entweder Cefdinir oder einem seiner Metaboliten auftreten. Bei gleichzeitiger Einnahme beider Arzneimittel sollte zwischen den Einnahmen ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Kombinationen sollten auch berücksichtigt werden.

Acetohydroxamsäure:

Verringerung der gastrointestinalen Resorption von Acetohydroxamsäure und Eisensalzen.

Die Wirksamkeit des gleichzeitig gegebenen Arzneimittels sollte gegebenenfalls medizinisch bzw. labordiagnostisch überwacht werden.

Weitere Wechselwirkungen

Phytinsäuren (Vollkorngetreide), Polyphenole (Tee, Kaffee, Rotwein), Kalzium (Milch, Milchprodukte) und einige Proteine (Eier) hemmen die Eisenaufnahme signifikant. Es ist ein Intervall zwischen der Einnahme von Eisensalzen und diesen Lebensmitteln von mindestens 2 Stunden einzuhalten.

Der Wirkeintritt von Eisen kann bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von Chloramphenicol verzögert sein.

Bei Kindern kann das Ansprechen auf Eisen bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin E vermindert sein.

Vitamin C oder Zitronensäure fördern die Eisenresorption.

Die gleichzeitige Einnahme von Eisen und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) sollte immer zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen, um die durch NSARs verursachten Nebenwirkungen (gastrointestinale Reizungen, erhöhtes Blutungsrisiko) zu verringern.

Folsäure

Aufgrund der Anwesenheit von Folsäure gibt es zusätzliche Kombinationen, die spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung erfordern:

Antikonvulsiva (wie Phenytoin, Primidon, Barbiturate, Fosphenytoin) können zu einem Folsäuremangel führen. Die Einnahme zusammen mit Folsäure kann die Serumkonzentration der

Antikonvulsiva senken und damit die Wirksamkeit verringern. Klinisches Monitoring, Kontrolle der Plasmakonzentrationen und ggf. Anpassung der Antiepileptikum-Dosierung während der Folsäuresupplementierung und nach deren Absetzen sind angezeigt. Unter antiepileptischer Therapie (vor allem mit Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon) kann die Häufigkeit und Stärke epileptischer Anfälle zunehmen.

Folsäureantagonisten (Pyrimethamin, Methotrexat oder Sulfasalazin) können zu einem Sinken der Serumfolatspiegel führen.

Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsäure verhindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine speziellen Studien bei schwangeren Frauen während des ersten Trimesters, die es ermöglichen würden, das Risiko einer Fehlbildung abzuschätzen. Es wurde jedoch weder in der Literatur noch im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung über angeborene Fehlbildungen berichtet. Zur Einnahme im zweiten und dritten Trimester ist eine große Menge bibliografischer Daten verfügbar (mehr als 1000 exponierte Ausgänge), die weder auf eine Fehlbildung noch auf eine fetale/neonatale Toxizität hindeuten. Daten aus klinischen Studien zeigen keinen Einfluss einer Eisensupplementierung während der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht, die Frühgeburtsrate und den Tod von Neugeborenen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tardyferon Fol während der Schwangerschaft angewendet werden kann, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Stillzeit

In der Muttermilch sind geringe Mengen an Eisen enthalten. Die Konzentration wird nicht durch die Nahrungsaufnahme der Mutter beeinflusst. Daher sind keine Auswirkungen beim Neugeborenen/Kleinkind zu erwarten. Folsäure wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei gestillten Neugeborenen/Kindern behandelter Mütter wurden keine Auswirkungen von Folsäure festgestellt. Tardyferon Fol kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tardyferon Fol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Eisen (Tardyferon):

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aus der Marktüberwachung, Literatur sowie aus 7 klinischen Studien mit insgesamt 1051 Patienten (649 Patienten unter Tardyferon) aufgelistet, bei denen ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen wurde.

Die Auflistung der Nebenwirkungen erfolgt nach der MedDRA-Klassifikation mit folgenden Häufigkeiten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen der		Kehlkopfödem	*Lungennekrose,

Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			*Lungengranulom, *Bronchostenose * pharyngeale Ulzeration
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Obstipation, abdominale Blähungen, abdominale Schmerzen, Verfärbung des Stuhles, Übelkeit	Gastritis, abnormaler Stuhl, Dyspepsie, Erbrechen	**Zahnverfärbungen, **Mundulzera *ösophageale Läsion, * ösophageale Ulzeration, gastrointestinale Melanose, Magenblutung, Magenulcus, Magenulcusblutung, erosive Gastritis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Juckreiz, erythematöser Ausschlag	Angioödem, allergische Dermatitis, Urtikaria

* Bei Patienten, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit Schluckstörungen, besteht ein Risiko für Ösophagusläsionen (Ulzeration der Speiseröhre), Rachen-Ulzeration, Bronchialgranulom und / oder Nekrose, die zur Bronchostenose führen kann, wenn die Tabletten falsch eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

** im Zusammenhang mit einer nicht ordnungsgemäßen Verabreichung, wenn die Tabletten gekaut, gelutscht oder länger im Mund gelassen werden.

Untersuchungen:

Die Benzidinprobe oder ähnliche Tests zum Nachweis okkultur Blutungen im Stuhl können falsche positive Reaktionen liefern. Drei Tage vor einer solchen Untersuchung muss Tardyferon Fol abgesetzt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es wurden Fälle von Eisenüberdosierung berichtet, insbesondere bei Kindern. Das Toxizitätsrisiko bei Überdosierung beginnt mit einer Dosis von 20 mg/kg elementarem Eisen und erhöht sich bei Dosen von 60 mg/kg oder mehr.

Symptome

Eine Eisenvergiftung hat 5 aufeinanderfolgende symptomatische Phasen:

- Eine gastrointestinale Phase mit Reizungen der gastrointestinalen Schleimhaut – meist verbunden mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Blutungen (Bluterbrechen, Teerstuhl), die sich zu Nekrosen entwickeln können.

- Eine latente Phase ohne klinische Symptome, mit Besserung oder Verschwinden der gastrointestinalen Symptome.
- Eine systemische Phase mit Beginn einer metabolischen Azidose mit Anionenlücke, Koagulopathie und hämodynamischer Instabilität (Hypovolämie, Hypotonie) mit Minderdurchblutung von Organen (akutes Nierenversagen, Lethargie und Koma oft mit Krämpfen), die bis zum Schock fortschreiten kann.
- Eine Hepatotoxizitätsphase, die von erhöhten Transaminasen bis hin zu Koagulopathie und hepatischer Enzephalopathie reichen kann.
- Einige Zeit nach der Vergiftung sind Magen-Darm-Stenosen infolge der Heilung von Magen-Darm-Wunden möglich. Daher wird eine Überwachung auf verdächtige Anzeichen empfohlen.

Die Diagnose basiert hauptsächlich auf klinischen Symptomen und wird durch erhöhte Serumeisenwerte und durch eine Röntgenuntersuchung des Abdomens (die das Vorhandensein von Eisentabletten im Magen-Darm-Trakt bestätigt) nachgewiesen.

Behandlung

Die Behandlung muss so schnell wie möglich eingeleitet werden:

- Symptomatische Behandlung: Eine strenge Überwachung des Patienten ist erforderlich. Schock, Dehydratation und Säure-Basen-Störungen sind gemäß praktischem Standard in einer geeigneten Einrichtung zu behandeln (Aufrechterhaltung der Atmung des Patienten, des Blutvolumens, des Wasser-Elektrolyt-Gleichgewichts und der Harnausscheidung).
- Gastrointestinale Dekontamination: Eine gastrointestinale Dekontamination kann in bestimmten Situationen in einer geeigneten Einrichtung in Betracht gezogen werden, sollte jedoch nicht routinemäßig angewendet werden. Insbesondere kann eine Ganzdarmspülung mit einer Polyethylenglykollösung erwogen werden, wenn auf dem Röntgenbild des Patienten eine signifikante Anzahl von Eisentabletten oder Konkrementen im Magen-Darm-Trakt sichtbar sind. Die Spülung sollte so lange durchgeführt werden, bis transparente Flüssigkeit erhalten wird.
- Eisenchelatherapie: Je nach Konzentration des Serumeisens und der Schwere oder Persistenz der Symptome kann bei schweren Vergiftungen der Einsatz eines Chelatbildners empfohlen werden. Deferoxamin ist die Referenztherapie. Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von Deferoxamin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, Eisen-haltige Zubereitungen, Eisen in Kombination mit Folsäure

ATC-Code: B03AD03

Eisen

Eisen ist ein essentielles Spurenelement des Organismus. Als Coenzym der Cytochromoxidase, Katalase und Peroxidase und als Bestandteil von Hämoglobin, Myoglobin und Cytochromen ist es an zahlreichen Stoffwechselfvorgängen beteiligt, z.B. Sauerstofftransport, ATP Produktion, DNA Synthese und Elektronentransport.

Wirkmechanismus:

Als Zentralatom von Häm ist Eisen ein Bestandteil des Hämoglobins und damit notwendig für die Erythropoese.

Pharmakodynamische Wirkungen:

Eisen unterscheidet sich dadurch von anderen Mineralstoffen, dass das Eisengleichgewicht im menschlichen Körper nur durch die Resorption geregelt wird, da es keinen physiologischen Mechanismus für die Elimination gibt. Die Aufnahme von Eisensulfat (FeSO_4) erfolgt durch den Protonen-gekoppelten divalenten Metalltransporter 1 (DMT1) in den vorderen Darmabschnitten

(Duodenum und proximales Jejunum). Die Resorptionskapazität von anämischen Patienten kann im Vergleich zu Gesunden deutlich erhöht sein, wobei sich die Resorptionsoberfläche nach distal verlängert. Der Resorptionsprozess wird von diätetischen und anderen Faktoren beeinflusst, welche die Aufnahme verringern und in der Folge zu Eisenmangel führen können.

Der Tagesbedarf liegt für Schwangere bei 2 – 5 mg. Bei einer durchschnittlichen Resorptionsquote von 10% ist mindestens die 10-fache Menge oral zuzuführen, um diesen Bedarf zu decken. Das Gesamtkörpereisen beträgt beim Erwachsenen 3-5 g, beim Neugeborenen 0,2-0,3 g. Davon befinden sich ca. 60% als Häm-Eisen in den Erythrozyten und dienen dem Sauerstofftransport. Etwa 1g liegt als mobilisierbares Speichereisen in den Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) von Leber, Milz und Knochenmark vor. Als Transporteisen im Plasma fungieren nur ca. 4 mg, die bis zu 4-mal täglich umgesetzt werden. Zur Blutbildung werden dem Knochenmark 25 mg pro Tag zugeführt, die zum größten Teil aus dem Erythrozytenabbau stammen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Klinische Studien bestätigen die Wirksamkeit des hämatologischen Ansprechens (Änderung des Hb) und der Wiederauffüllung der Eisenreserven (Normalisierung des Ferritins) durch orale Eisensulfat-Präparate in Kombination mit Folsäure.

Die manchmal schlechte Verträglichkeit einer oralen Eisentherapie wird durch zu hohe punktuelle Eisenkonzentrationen bzw. durch ein zu schnelles Freisetzen der Eisenionen im Gastrointestinaltrakt hervorgerufen. Die Zusammensetzung von Tardyferon Fol verlangsamt die Freisetzung des divalenten Eisens. So werden zu hohe lokale Eisen-Konzentrationen im Magen-Darm-Trakt vermieden und damit die Verträglichkeit der Therapie und die Compliance der Patienten verbessert.

Folsäure

Folsäure hat eine zentrale Stellung im Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen.

Wirkmechanismus:

Nach Umwandlung zu Tetrahydrofolsäure, der aktiven Form, fungiert diese als Coenzym für die Übertragung von C1-Gruppen bei der Biosynthese von Purinnukleotiden und Deoxythymidylsäure (entscheidend für DNA- bzw. RNA-Synthese) und im Aminosäure-Stoffwechsel. In der Regel benötigen schnell wachsende und sich oft teilende Zellen (Nervengewebe, glatte Muskelzellen, rote Blutzellen) eine ausreichende Versorgung mit Folsäure.

Pharmakodynamische Effekte:

Der menschliche Körper kann Folsäure nicht selbst synthetisieren und muss diese daher über die Nahrung aufnehmen. Folsäure hat eine wesentlich höhere Bioverfügbarkeit als natürliche Folate und wird rasch über den Darm resorbiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eisen

Resorption

Oral zugeführtes zweiwertiges Eisen wird normalerweise zu ca. 10-15% im Duodenum und oberen Jejunum resorbiert. Daneben findet vor allem bei erhöhtem Eisenangebot ein passiver Transport statt. Die Eisenresorption ist stark erhöht bei Eisenmangel und bei gesteigerter Erythropoese. Sie ist bei niedrigen Hämoglobinwerten und geringer Füllung der Eisenspeicher am größten (50-60%) und nimmt mit zunehmender Normalisierung dieser Parameter wieder ab. Die Kombination von Eisensulfaten und Hilfsstoffen ermöglicht eine schrittweise und beständige Eisenabgabe. Die Resorption steigt, wenn die Eisenreserven geleert sind und sinkt, wenn die Eisenspeicher gefüllt sind. Durch die gleichzeitige Einnahme gewisser Nahrungsmittel und Arzneimittel kann die Resorption beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.5). Maximale Serumeisenkonzentrationen treten 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme auf.

Verteilung

Die Eisenspeicher im menschlichen Körper befinden sich in erster Linie im Knochenmark (Erythroblasten), Erythrozyten, Leber und Milz. Im Blut wird Eisen in seiner dreiwertigen Form an

Transferrin gebunden zu den Orten der Blutbildung (wo es in Hämoglobin umgewandelt wird) oder in spezifische Speicher transportiert. Bei voller Sättigung kann das gesamte Plasmatransferrin maximal 12 mg Eisen aufnehmen. Diese Menge ist relativ klein und bei einer Vergiftung durch oral oder parenteral gegebenes Eisen kann die Bindungskapazität von Transferrin erschöpft werden, so dass im Plasma freies, nicht gebundenes Eisen auftritt, welches toxisch ist. Die Speicherung erfolgt nach Bindung an Apoferritin als Ferritin u.a. in Leber, Milz und Knochenmark. Eisen passiert die Plazentaschranke und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Biotransformation

Als Metallion wird Eisen nicht in der Leber metabolisiert.

Elimination

Es gibt keinen aktiven Mechanismus zur Eisenelemination. Die durchschnittliche Eisenausscheidung bei gesunden Probanden wird auf 0,8 - 1 mg / Tag geschätzt. Die hauptsächlichen Eliminationswege sind der Magen-Darm-Trakt (Desquamation von Enterozyten, Abbau von Häm aus Extravasation von roten Blutkörperchen), der Urogenitaltrakt und die Haut. Orales Eisen im Überschuss wird hauptsächlich mit dem Stuhl ausgeschieden. Mit der Menstruationsblutung geht ebenfalls ca. 1 mg Eisen /Tag verloren.

Der weitaus größte Teil des durch Abbau von Hämoglobin freigesetzten Eisens (20-30 mg täglich) wird vom Körper hauptsächlich zur Hämoglobinsynthese wiederverwendet.

Folsäure

Resorption

Bis zu einer Dosis von 15 mg wird Folsäure rasch und nahezu vollständig vom proximalen Abschnitt des Dünndarmes resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 30 - 60 Minuten erreicht. Die empfohlene Tageszufuhr mit der Nahrung liegt für den gesunden Erwachsenen bei 300 µg/Tag, berechnet als Gesamtfolat, entsprechend 120 µg/Tag Folsäure. Dabei wird vorausgesetzt, dass bei intaktem enterohepatischem Kreislauf die mit der Galle sezernierte Folsäure praktisch quantitativ reabsorbiert wird.

Verteilung

Die Verteilung von Tetrahydrofolsäure und seinen Derivaten erfolgt in alle Gewebe, wobei ca. 50% in der Leber gefunden werden, größere Mengen auch in der Zerebrospinalflüssigkeit. Folat geht in die Muttermilch über.

Die Gesamtkörpermenge an Folat im menschlichen Organismus liegt zwischen 5 und 10 mg. Die Körperreserven an Folsäure sind relativ gering. Wird keine Folsäure mit der Nahrung zugeführt, kommt es nach 4 – 5 Monaten zur Manifestation einer megaloblastischen Anämie.

Biotransformation

Nach Absorption wird Folsäure im Plasma und in der Leber zu N-Methyltetrahydrofolsäure (5MTHF), der hauptsächlichen Speicher- und Transportform metabolisiert. Folsäure-Metaboliten sind Teil des enterohepatischen Kreislaufs.

Elimination

Die in der Hülle enthaltene Folsäure wird im Magen-Darm-Trakt schnell freigesetzt und nahezu vollständig resorbiert. Die Elimination von Folsäure erfolgt vorwiegend renal, überschüssiges Folat wird unverändert über den Urin ausgeschieden.

Die Bioverfügbarkeit des Eisens wird durch die Folsäure nicht beeinträchtigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten von Eisen und Folsäure bei vorgeschriebenen Dosierungen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es gibt keine Hinweise für eine potentielle Mutagenität von Eisen bei Säugetierzellen in vivo.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern: Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, Ammoniummethacrylat-Copolymer Dispersion Typ B (Eudragit RS 30 D), Ammoniummethacrylat-Copolymer Dispersion Typ A (Eudragit RL 30 D), Talk, Triethylcitrat, Glyceroldibehentat.

Hülle: Sepifilm LP010*, Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172), Titandioxid (E 171), Triethylcitrat.

* Zusammensetzung Sepifilm LP010: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC/Aluminiumfolie. Packungen zu 30 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Pharma GmbH

Neuer Messplatz 5

79108 Freiburg

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 16.520

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. Juni 1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. November 2016

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

Rezeptpflicht / Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.