

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Folicombin®
überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält 280,87 mg Ammoniummisen(II)-sulfat $6\text{ H}_2\text{O}$ entsprechend 40 mg zweiwertigem Eisen und 0,50 mg Folsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Lactose, Sucrose und Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette
Glänzende, gelbbraune, runde, gewölbte überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Therapie eines kombinierten Eisen- und Folsäure-Mangels.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In der Regel sollten Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren 2 bis 3 überzogene Tabletten Folicombin (entsprechend 80 bis 120 mg zweiwertigem Eisen und 1 bis 1,5 mg Folsäure) über den Tag verteilt einnehmen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die überzogenen Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Wasser eingenommen.

Die Einnahme sollte mit zeitlichem Abstand zu den Mahlzeiten erfolgen, da die Resorption durch Nahrungsbestandteile verringert sein kann (z.B. morgens nüchtern oder zwischen zwei Hauptmahlzeiten).

Nach Normalisierung der Hämoglobinwerte (in der Regel innerhalb der ersten 10 Wochen je nach Ausprägung des Schweregrades der Anämie) sollte die Therapie unter Überwachung des Serumferritinwertes so lange fortgeführt werden, bis die Körpereisendepots wieder aufgefüllt sind; dies kann 3 bis 6 Monate dauern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hämochromatosen, chronische Hämolysen und Eisenverwertungsstörungen (sideroachrestische Anämien, Bleianämien, Thalassemien).

Bei Megaloblasten-Anämie infolge eines isolierten Vitamin-B₁₂-Mangels (z.B. infolge Intrinsic-Faktor-Mangels) ist Folicombin nicht indiziert. Bei Megaloblasten-Anämie unklarer Genese muss vor Therapiebeginn ein eventuell bestehender Vitamin-B₁₂-Mangel ausgeschlossen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Darmgeschwüren.

Kinder unter 6 Jahren sollten Folicombin nicht einnehmen.

Eine Überdosierung kann vor allem bei Kindern Vergiftungen verursachen (siehe Abschnitt 4.9).

Besonders bei älteren Menschen mit zunächst nicht erklärten Blut- bzw. Eisenverlusten muss besonders sorgfältig nach der Ursache der Anämie bzw. der Blutungsquelle gesucht werden.

Bei Anämie aufgrund einer schweren Nierenerkrankung sollte Folicombin zusammen mit Erythropoetin verabreicht werden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Folicombin

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Folicombin nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Aufnahme von Eisen aus dem Darmtrakt wird durch pflanzliche Nahrung (Phytine, Oxalate oder Phosphate) und Getränke, wie Kaffee, Tee oder Milch, sehr stark gehemmt. Folicombin sollte deshalb grundsätzlich nüchtern oder in ausreichendem Abstand zu den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tetrazyklinen wird sowohl die Resorption von Eisen als auch die Resorption der Tetrazykline vermindert.

Die gleichzeitige Gabe von Colestyramin und Antazida (Calcium-, Magnesium-, Aluminiumsalze) hemmt die Eisenresorption.

Penicillamin und orale Goldverbindungen werden bei simultaner Verabreichung mit Eisen schlechter resorbiert.

Eine schleimhautreizende Wirkung im Darm kann durch orale Gabe von Salicylaten, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon verstärkt werden.

Bei Anwendung hoher Dosierungen kann die Krampfbereitschaft unter antikonvulsiver Therapie zunehmen.

Zytostatika, Sulfonamide, Antiepileptika und Barbiturate beeinträchtigen die Folsäureresorption. Da sowohl Folsäure als auch Vitamin B₁₂ einen Retikulozytenanstieg im Blut bewirken, kann die Gabe eines der beiden Vitamine allein u. U. den Mangel des anderen Vitamins maskieren.

Während einer Eisentherapie kann die Benzidinprobe positiv ausfallen.

Bei oraler Eisenzufuhr kann es zu einer Dunkelfärbung des Stuhls kommen, der keine okkulte Magen-Darm-Blutung zugrunde liegt. Die heute üblichen Guajak-Teste können falsch positiv ausfallen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da in der Schwangerschaft und während der Stillzeit ein erhöhter Bedarf an Eisen und Folsäure für den Körper besteht, ist während dieser Zeit auf eine ausreichende Versorgung mit Folsäure und Eisen zu achten. Bei Auftreten von Mangelerscheinungen, welche ernährungsmäßig nicht behoben werden können, ist eine zusätzliche Supplementierung erforderlich.

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten Studien zu einer Anwendung von Folicombin in der Schwangerschaft vor. Kontrollierte Studien an Schwangeren mit Tagesdosen bis 5 mg Folsäure haben keine Hinweise auf Schädigungen des Embryos oder Fetus ergeben. Folsäure-Supplementierung kann das Risiko von Neuralrohrdefekten vermindern.

Da die Sicherheit einer höheren Dosierung nicht gewährleistet ist, ist eine Dosierung von mehr als 5 mg Folsäure pro Tag in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Berichte über unerwünschte Wirkungen nach Einnahme oraler Eisenpräparate in therapeutischen Dosierungen zur Behandlung von Anämien in der Schwangerschaft sind bisher nicht bekannt. Schädigungen des Feten und Aborte wurden bei Eisenintoxikationen beobachtet. Eisenpräparate sind nur unzureichend im Tierversuch auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Behandlung mit Folicombin sollte daher nur bei bestehenden Mangelerscheinungen erfolgen, welche ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

Stillzeit

Folicombin sollte in der Stillzeit nur bei bestehenden Mangelerscheinungen verordnet werden, welche ernährungsmäßig nicht behoben werden können.

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

Folicombin hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten (< 1/10.000):
allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktoider Reaktionen, z. B. Hauterscheinungen wie Erythem und Urtikaria sowie Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock

Erkrankungen des Nervensystems

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000):
Schlafstörungen, Erregung oder Depressionen bei sehr hohen Dosierungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig (≥ 1/100 < 1/10):
gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhöen, Obstipation, Sodbrennen oder Erbrechen. Die Häufigkeit nimmt mit steigender Dosis zu.
Eine im Verlauf der Behandlung auftretende dunkle Verfärbung des Stuhls kann auf den Eisengehalt zurückzuführen sein und ist unbedenklich.

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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Eine Eisenvergiftung kann in Phasen ablaufen. In der ersten Phase, ca. 30 Minuten bis 5 Stunden nach oraler Aufnahme, kommt es zu Symptomen wie Unruhe, Magenschmerzen, Nausea, Erbrechen und Diarrhö. Der Stuhl ist teerartig schwarz gefärbt, das Erbrochene kann Blut enthalten. Es können sich Schock, metabolische Azidose und Koma entwickeln. Oft tritt danach eine scheinbare Erholungsphase ein, die bis zu 24 Stunden anhalten kann. Danach kommt es erneut zu Diarrhö, Schock und Azidose. Nach Krämpfen, Cheyne-Stokes'scher Atmung, Koma und Lungenödem kann der Tod eintreten.

Die Behandlung besteht in der resorptionsverhindernden Gabe von Milch oder Hühnereiweiß. Als spezifisches Antidot steht Deferoxamin zur Verfügung. Zur Therapie der Eisenvergiftung werden 15 mg/kg Körpergewicht Deferoxamin pro Stunde infundiert.

Maximale Tagesdosis: 80 mg/kg Körpergewicht.

Höhere Folsäuredosen werden in der Regel ohne Zeichen einer Intoxikation vertragen. In Einzelfällen können gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Erregung, Depression und bei gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie eine Zunahme der Krampfbereitschaft auftreten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, Eisen in Kombination mit Folsäure,
 ATC-Code: B03AD05

Eisen

Der Eisengehalt des Körpers beträgt bei Männern 50 mg Fe²⁺ pro kg KG und bei Frauen 38 mg Fe²⁺ pro kg KG.

Eisenmangel kann verschiedene Ursachen haben wie z.B. Blutungen, mangelhafte Ausnutzung des Nahrungseisens, mangelhafte Resorption oder Zufuhr. Durch Substitution mit dem gut bioverfügbaren Ammoniumeisen(II)-sulfat wird das bestehende Defizit ausgeglichen. Dabei erfolgt die Bindung von Eisenionen an der Oberfläche von Mukoszellen im Dünndarm lumen mittels Apoferritin. Die Aufnahme erfolgt durch Endozytose mit möglicher Zwischenspeicherung im mukosalen Ferritin.

Folsäure

Folsäure ist nicht als solche wirksam, sondern in der reduzierten Form als Tetrahydrofolsäure und zwar als Carrier von C₁-Gruppen. Damit besitzt Folsäure eine zentrale Bedeutung für den Intermediärstoffwechsel aller lebenden Zellen. Die in der normalen ungekochten Nahrung verbreitet vorkommenden Folsäure-Polyglutamate werden nach Hydrolyse, Reduktion und Methylierung gut und vollständig resorbiert. Die empfohlene Bedarfsmenge liegt bei 400 µg/Tag für den gesunden Erwachsenen, berechnet als Gesamtfolat entsprechend 160 µg Folsäure, wobei damit gerechnet wird, dass bei intaktem enterohepatischem Kreislauf bis zu 200 µg/Tag mit der Galle sezerniert werden und zur Rückresorption zur Verfügung stehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eisen

Eisen wird mittels des mukosalen Apoferritin vorzugsweise im oberen Dünndarmbereich bedarfsabhängig resorbiert. Fe(II)-Salze sind dort stärker ionisiert und besser bioverfügbar als Fe(III)-Salze. Die Resorptionsquote des Nahrungseisens liegt im Mittel bei 5 bis 15 % (im Mittel 0,5 bis 1,5 mg täglich), sie nimmt gewöhnlich bei erschöpften Eisensreserven zu und mit zunehmender Eisenmenge ab. Im Plasma wird Eisen von Plasmatransferrin gebunden, überschüssiges Eisen wird als Ferritin oder Hämosiderin vor allem im retikuloendothelialen System gespeichert und bei Bedarf mobilisiert.

Das Maximum des Eiseneinbaus in die Erythrozyten wird mit etwa 80 % der resorbierten Eisenmenge nach 10 Tagen erreicht. Täglich werden im Mittel 0,3 bis 1,0 mg des resorbierten Eisens beim Mann und 1,5 bis 2,0 mg bei der Frau vor der Menopause ausgeschieden.

Aus Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Eisen ist bekannt, dass beim Mann innerhalb eines Jahres etwa 8 %, bei der Frau im fortpflanzungsfähigen Alter etwa 20 % des zu einem bestimmten Zeitpunkt resorbierten Eisens wieder ausgeschieden werden.

Folsäure

Oral zugeführte Folsäure wird nahezu vollständig resorbiert, die aus den Flächen unter den Serum-Konzentrations-Zeitprofilen (AUC ng/ml × h) nach i.m. versus oraler Gabe abgeleitete Bioverfügbarkeit liegt bei 80 bis 87 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,6 Stunden erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dosierungen ab 20 mg Fe²⁺ pro kg KG können bereits zu Intoxikationserscheinungen führen. In Dosierungen ab 60 mg Fe²⁺ pro kg KG muss mit dem Auftreten schwerer toxischer Wirkungen gerechnet werden. Vergiftungen durch Dosierungen von 200 bis 400 mg Fe²⁺ pro kg KG führen unbehandelt zum Tode.

Bei Kleinkindern kann eine Dosis von 400 mg Fe²⁺ bereits zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Es gibt keine Hinweise einer potenziellen Mutagenität von Eisen bei Säugetierzellen *in vivo*. Es liegen keine Langzeitstudien für Eisen zum tumorerzeugenden Potenzial vor. Es liegen keine, dem heutigen Standard entsprechend durchgeführten tierexperimentellen Studien mit Folicombin bezüglich möglicher Wirkungen von Eisensalzen auf die Fertilität, embryofetale und postnatale Entwicklung vor.

In physiologischen Dosierungen sind keine mutagenen Effekte für Folsäure zu erwarten. Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potenzial von Folsäure sowie Tierstudien zur Abklärung reproduktionstoxikologischer Eigenschaften liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Glucosesirup, Calciumcarbonat, Talkum, Macrogol 35 000, Titandioxid (E 171), Polyvinylalkohol, Magnesiumstearat, Gelatine, Povidon, Eisenoxide (E 172), Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche in Faltschachtel

Packungen mit 20, 50 oder 100 überzogenen Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
 Münchener Straße 15
 06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0

Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000367.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

07.2013

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig