

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tardyferon® Depot-Eisen(II)-sulfat 80 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Eisen(II)-sulfat · 1,5 H₂O

1 Retardtablette enthält 256,3 mg Eisen(II)-sulfat · 1,5 H₂O (entsprechend 80 mg Eisen(II)-Ionen).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Sucrose, hydriertes Rizinusöl

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Runde, pinkfarbene Retardtablette

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie von Eisenmangelzuständen

Tardyferon® wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren

Leichte Eisenmangelzustände:

1 × täglich 1 Retardtablette Tardyferon® vor dem Frühstück.

Schwere Eisenmangelzustände:

Je nach Körpergewicht 1–2-mal täglich 1 Retardtablette.

Bei einem Körpergewicht < 32 kg: 1 × täglich 1 Retardtablette Tardyferon® vor dem Frühstück.

Bei einem Körpergewicht ≥ 32 kg: 2 × täglich 1 Retardtablette Tardyferon® morgens und abends ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten.

Nach 3 Wochen kann die Dosis auf 1-mal täglich 1 Retardtablette reduziert werden.

Kinder und Jugendliche

Tardyferon® darf bei Kindern unter 10 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine tägliche Dosis von 5 mg Fe²⁺/kg Körpergewicht sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Art der Anwendung

Die Einnahme der Retardtabletten soll mit einem Glas Wasser vor den Mahlzeiten erfolgen.

Die Retardtabletten sollen unzerkaut geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht gelutscht, zerkaut oder im Mund behalten werden.

Die Dauer der Anwendung sollte ausreichend lang sein, um die Anämie zu beheben und die Eisenspeicher wieder aufzufüllen.

Zur Auffüllung der Eisenspeicher ist nach Normalisierung der Hämoglobinwerte die Einnahme von täglich 1 Retardtablette morgens vor dem Frühstück während 1–3 Monaten fortzusetzen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Hämochromatosen sowie Eisenverwertungsstörungen (z. B. Bleianämien, sideroachrestische Anämien, Thalassämie).
- Kinder unter 10 Jahren, da bei Kindern die Schwellendosis für mögliche toxische Effekte von Eisenionen erheblich niedriger als bei Erwachsenen liegt. Das Präparat ist vor Kindern geschützt aufzubewahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Eine Hyposiderämie im Zusammenhang mit einer entzündlichen Symptomatik spricht nicht auf eine Eisenbehandlung an.

Wenn möglich muss die Therapie des Eisenmangels mit einer Behandlung der Ursache kombiniert werden.

Tardyferon® sollte bei erhöhtem Eisenbedarf während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit in der hohen Dosierung von 2 mal 1 Retardtablette pro Tag eingenommen werden.

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

Rizinusöl kann Magenverstimmungen und Durchfall hervorrufen.

Aufgrund der Gefahr von Ulzerationen der Mundschleimhaut sowie Zahnverfärbungen dürfen die Tabletten nicht gelutscht, zerkaut oder länger im Mund gelassen werden, sondern müssen sofort als Ganzes zusammen mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vorsichtsmaßnahmen erforderlich bei der gleichzeitigen Anwendung:

- Bisphosphonate: Verminderung der gastrointestinalen Absorption von Bisphosphonaten.
- Cycline: Tetracycline und deren Derivate: Reduktion der gastrointestinalen Absorption von Cyclinen (Bildung von Komplexen) und verminderte Eisensalzresorption (bis zu 50 %).
- Eisensalze vermindern die Resorption von Penicillamin (Erhöhung des Risikos

der Toxizität von D-Penicillamin, wenn die Behandlung mit Eisensulfat beendet wird), Goldverbindungen, Levodopa, Methyldopa und Carbidopa.

- Eisensalze vermindern die Resorption von L-Thyroxin bei Patienten, die eine Substitutionstherapie erhalten (zu Hypothyroxinämie führend).
- Die Resorption von Eisen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Cholestyramin, Antacida (Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺-Salze) sowie Calcium-, Magnesium- und Zink-Ergänzungspräparaten herabgesetzt.
- Die gleichzeitige Einnahme von Eisensalzen mit Salicylaten oder nichtsteroidalen Antirheumatika kann die Reizwirkung des Eisens auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes verstärken.
- Eisenkomplexbildner wie Phosphate, Phytate oder Oxalate (z. B. Inhaltsstoffe von schwarzem Tee, Rotwein, Milchprodukten, Eiern und Kaffee sowie Nahrungsbestandteile vegetarischer Kost) können die Resorption von Eisenionen erheblich vermindern und sollten deshalb nicht gleichzeitig mit Tardyferon® eingenommen werden.

Tardyferon® sollte nicht innerhalb der folgenden 2–3 Stunden nach Verabreichung einer der oben genannten Substanzen eingenommen werden.

- Eisensalze beeinflussen die Resorption von Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin). Die Bioverfügbarkeit wird bis zu 60 % reduziert. Chinolone sollten 4 Stunden vor oder 4–6 Stunden nach einer Eisensalz-Dosis eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

- Injizierbare Eisensalze: Lipothymia oder sogar Schock, zurückzuführen auf die schnelle Freisetzung von Eisen aus seiner komplexen Form und Transferrin-Sättigung.

Sonstige Wechselwirkungen:

- Der Verzehr großer Mengen an schwarzem Tee, Kaffee und Rotwein hemmt die Eisenresorption.
- Milchprodukte und Eier können bei gleichzeitiger Aufnahme die Eisenresorption signifikant vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Eine große Anzahl von Daten an schwangeren Frauen weisen bei therapeutischem Gebrauch von Eisen(II)salzen auf keine angeborenen Fehlbildungen hin. Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität. Wenn klinisch notwendig, kann Tardyferon® während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Eisen(II)salze gehen in die Muttermilch über. Bei therapeutischen Dosierungen von Tardyferon® werden keine Effekte für das Neugeborene/Kleinkind erwartet. Wenn klinisch notwendig, kann Tardyferon® während der Stillzeit eingenommen werden.

Fertilität:

Tierstudien zeigten keine Effekte bezüglich der weiblichen und männlichen Fertilität. Bei therapeutischen Dosierungen werden keine Effekte bezüglich der Fertilität beim Menschen erwartet.

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

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

In der nebenstehenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in sieben klinischen Studien mit insgesamt 1051 Patienten beobachtet wurden. Bei 649 Patienten konnte ein Kausalzusammenhang mit Tardyferon® nicht ausgeschlossen werden.

Die Nebenwirkungen werden nach der MedDRA-Systemorganklassifikation und den folgenden Häufigkeitskategorien aufgelistet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Für die nachstehend genannten Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Untersuchungen

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

Siehe Tabelle

Für Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria, Zahnverfärbungen und Ulzerationen der Mundschleimhaut ist die Häufigkeit unter Berücksichtigung der Erfahrungen nach der Zulassung nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

4.9 Überdosierung

Erwachsene

Intoxikationen bei Erwachsenen sind bei oralen Dosen ab 10 g Eisen(II)-sulfat (etwa 40 Retardtabletten Tardyferon®) möglich.

Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Kehlkopfentzündungen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung, Durchfall, aufgeblähter Bauch, Bauchschmerzen, verfärbte Stühle, Übelkeit	Abnormale Stühle, Dyspepsie, Erbrechen, Gastritis	Zahnverfärbungen, Ulzerationen der Mundschleimhaut*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus, erythematöser Ausschlag	
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilität, Urtikaria

* Bei falscher Anwendung, wenn die Tabletten gelutscht, zerkaut oder im Mund behalten werden. Bei älteren Patienten und Patienten mit Schluckstörungen besteht das Risiko von ösophagealen Läsionen oder bronchialer Nekrose, wenn die Tabletten falsch eingenommen werden.

Kinder

Bei Kindern können Intoxikationen mit Todesfolge bereits nach Verschlucken von 2 g Eisen(II)-sulfat auftreten; dies würde etwa 8 Retardtabletten Tardyferon® entsprechen.

Kleinkinder

Bei Kleinkindern kann eine Dosis von 400 mg Fe²⁺ bereits zu einem lebensbedrohlichen Zustand führen. Dosierungen ab 20 mg Fe²⁺/kg Körpergewicht können bereits zu Intoxikationserscheinungen führen. Bei Dosierungen ab 60 mg Fe²⁺/kg muss mit dem Auftreten schwerer toxischer Wirkungen gerechnet werden.

Symptome der Intoxikation

Hämorrhagische Gastritis mit Erbrechen von schwarzem Mageninhalt und starke Magenschmerzen, Übelkeit, evtl. Durchfall (grünlich verfärbter Stuhl), später Obstipation.

Vergiftungen mit Eisen können zu Kreislaufkollaps und Schock (Nausea, Benommenheit, Hautbläue, Zyanose) führen. Als Folge kann es zu Leber- und Nierenversagen kommen.

Notfallmaßnahmen

Erzwungenes Erbrechen trägt zur Entfernung einer soeben verschluckten Übermenge bei. Weiterhin kann die Einnahme von rohen Eiern und Milch zur Komplexbildung der Eisenionen beitragen, wodurch die Eisenresorption aus dem Magen-Darm-Trakt vermindert wird.

Magenspülungen mit 1%-iger Natriumbicarbonat-Lösung müssen innerhalb der ersten Stunde nach Vergiftung erfolgen.

Gegenmittel

Deferoxamin bindet Eisen als ungiftiges Chelat. Im akuten Vergiftungsfall ist die Gabe von Deferoxamin i.v. angezeigt. Im Schockzustand sollte eine symptomatische Therapie mit Volumenersatz durchgeführt

werden. Dimercaprol ist bei Eisenvergiftungen kontraindiziert.

Bei Dehydratation und Entgleisungen des Säure-Basen-Gleichgewichts ist eine konventionelle Therapie angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämika, ATC-Code: B03AA07

Eisen ist ein essenzieller Mineralstoff, der eine wichtige physiologische Rolle spielt und für zahlreiche Funktionen wie Sauerstofftransport, Bildung von ATP, DNA-Synthese und Elektronentransport erforderlich ist.

Wirkungsmechanismus

Als Zentralatom des Häms ist Eisen Bestandteil des Hämoglobins und außerdem für die Erythropoese lebenswichtig.

Pharmakodynamische Wirkung

Entscheidender Regulationsmechanismus der Eisenbilanz ist die physiologische Steuerung der intestinalen Resorption. Es gibt keinen physiologischen Mechanismus für die Ausscheidung. Die Aufnahme von Eisensulfat (FeSO₄) wird durch den Divalenten Metallionentransporter (DMT1) im proximalen Dünndarm (Duodenum und proximales Jejunum) erleichtert.

Die resorptive Kapazität anämischer Patienten erreicht ein Vielfaches gesunder Probanden, wobei auch die Resorptionsfläche nach distal stark erweitert ist.

Die Resorption kann durch verschiedene Ernährungs- und andere Faktoren beeinträchtigt werden. Dies kann zu unzureichender Resorption und nachfolgendem Eisenmangel führen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben gezeigt, dass durch die orale Gabe von Eisen(II)-sulfat eine

hämatische Reaktion (Hb-Modifikation) und die Wiederauffüllung der Eisenspeicher (Normalisierung des Serumferritins) erreicht wurden.

Tardyferon® ist durch seine besondere Galenik an die veränderten Resorptionsbedingungen des Organismus im Eisenmangel angepasst. Die Kombination von Eisen(II)-sulfat und sonstigen Bestandteilen trägt zur langsamen und kontinuierlichen Freisetzung von Eisen und damit zur guten Verträglichkeit des Präparates bei. Hohe lokale Konzentrationen von Eisenionen im Magen (Ursache von Nebenwirkungen) werden dadurch vermieden und die für den therapeutischen Effekt notwendige Compliance verbessert.

Die Therapie mit Tardyferon® führt bei Eisenmangelanämien zu einer Steigerung der Erythropoese, einer Normalisierung der Hämoglobinwerte und darüber hinaus zur Auffüllung der Eisenspeicher, messbar z. B. am Serumferritingehalt. Die Behandlungsdauer richtet sich dabei nach dem Ausmaß des bestehenden Eisendefizits.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Eisenresorption ist ein aktiver Prozess, der überwiegend im Duodenum und proximalen Jejunum erfolgt. Die Kombination von Eisen(II)-sulfat und sonstigen Bestandteilen ermöglicht eine langsame und kontinuierliche Eisensfreisetzung.

Die Eisenresorption ist bei erschöpften Eisenspeichern erhöht und bei ausreichenden Eisenspeichern erniedrigt.

Durch gleichzeitige Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel oder Einnahme bestimmter Arzneimittel kann die Eisenresorption beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei oraler Gabe von Eisenpräparaten wird prinzipiell immer nur ein Teil des angebotenen therapeutischen Eisens resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Tardyferon® wird entscheidend vom Eisenstatus des Patienten (Füllungsgrad der Körper-Eisendepots) bestimmt.

Untersuchungen zur Ausnutzung des Eisens aus Tardyferon® haben übereinstimmend ergeben, dass das Präparat in gut bioverfügbarer Form vorliegt und eine physiologisch angepasste Form therapeutischen Eisens darstellt. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit kann Tardyferon® im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Zweiwertiges Eisen aus Tardyferon® ist über 5–8 Stunden vom Magen bis in die distalen Dünndarmabschnitte in gut resorbierbarer Form verfügbar. Bei anämischen Patienten wird der maximale Anstieg des Serum-Eisens ca. 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht.

Verteilung

Die Eisenspeicher im Körper befinden sich hauptsächlich im Knochenmark (Erythroblasten) sowie in Erythrozyten, Leber und Milz. Im Blut wird Eisen an Transferrin gebunden vor allem ins Knochenmark transportiert, wo es in das Hämoglobin eingebaut wird.

Metabolisierung

Eisen ist ein Metalleion, das nicht von der Leber metabolisiert wird.

Elimination

Es gibt keinen aktiven Mechanismus der Eisenausscheidung.

Die mittlere Eisenausscheidung bei Gesunden beträgt schätzungsweise 0,8–1 mg/Tag. Überschüssiges Eisen im Verdauungstrakt wird hauptsächlich im Stuhl ausgeschieden. Weitere Ausscheidungswege sind der Urogenitaltrakt, die Abschilferung von Hautzellen und der Schweiß.

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 keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mucoproteose (Eiweißkörper im Magenschleim), Ascorbinsäure, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Povidon K 30, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Magnesiumtrisilicat

Tablettenüberzug:

Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)methacrylat-co-methylmethacrylat] (1:2:1), Carnaubawachs, Erythrosin, Aluminiumsalz, Titandioxid, hydriertes Rizinusöl, Sucrose, Kartoffelstärke, Reisstärke

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

Die pinkfarbenen Retardtabletten sind in Blister (PVC/PVDC/PE/Aluminium) mit Aluminiumfolie versiegelt.

Tardyferon® ist in Packungen mit 20 [N1], 50 [N2] oder 100 Retardtabletten [N3] erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pierre Fabre Pharma GmbH
Jechtinger Str. 13
D-79111 Freiburg

8. Zulassungsnummer

6190839.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

29.07.2004

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt