

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tardyferon®-Fol
Depot-Eisen(II)-sulfat mit Folsäure 80 mg/
0,35 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Getrocknetes Eisen(II)-sulfat und Folsäure

1 Filmtablette mit 374,5 mg enthält 247,25 mg getrocknetes Eisen(II)-sulfat (entsprechend 80 mg Eisen(II)-Ionen) und 0,35 mg Folsäure

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Runde, hellrosa Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Latenter Eisenmangel und Eisenmangelanämien mit Folsäuredefizit, z. B. während Schwangerschaft, Wochenbett und Stillperiode.

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Erwachsene und Kinder ab 10 Jahren
Leichte Eisenmangelanämien und latenter Eisenmangel mit Folsäuredefizit:
1 × täglich 1 Filmtablette Tardyferon®-Fol vor dem Frühstück.

Schwere Eisenmangelanämien mit Folsäuredefizit:
Je nach Körpergewicht 1–2 mal täglich 1 Filmtablette.

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

Bei einem Körpergewicht ≥ 32 kg: 2 × täglich 1 Filmtablette Tardyferon®-Fol morgens und abends ca. 1 Stunde vor den Mahlzeiten. Nach 3 Wochen kann die Dosis auf 1-mal täglich 1 Filmtablette 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 Filmtabletten sollte immer mit einem vollen Glas Wasser vor den Mahlzeiten erfolgen. Die Zeit für die Einnahme sollte jedoch an die gastrointestinale Verträglichkeit angepasst werden. Die Filmtabletten 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, zum Beispiel 600 mg für Frauen und 1200 mg für Männer. Zur Auffüllung der Eisenspeicher ist nach Normalisierung der Hämoglobinwerte die Ein-

nahme von täglich 1 Filmtablette morgens vor dem Frühstück während 1–3 Monaten fortzusetzen.

Eine Erfolgskontrolle ist erst 3 Monate nach Therapiebeginn sinnvoll: diese sollte die Korrektur der Anämie (Hb, MCV) und die Wiederherstellung der Eisenspeicher (Serum-Eisen und Transferrin-Sättigung) beinhalten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hämochromatosen sowie Eisenverwertungsstörungen (z. B. Bleianämien, sideroachrestische Anämien, Thalassämie).
- Megaloblastenanämie infolge Vitamin-B₁₂-Mangel darf ohne gleichzeitige Vitamin B₁₂-Therapie nicht mit Tardyferon®-Fol behandelt werden.
- 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.

Soweit möglich, muss die Behandlung mit Eisen mit einer Behandlung der Ursache kombiniert werden.

Tardyferon®-Fol soll bei erhöhtem Eisenbedarf während der Schwangerschaft nicht über längere Zeit in der hohen Dosis von 2 mal 1 Filmtablette pro Tag eingenommen werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenEisen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:

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

Vorsichtsmaßnahmen erforderlich bei der gleichzeitigen Anwendung.

- Bisphosphonate: Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Bisphosphonaten Bildung von schlecht zu absorbierenden Komplexen. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen
- Cycline (orale Anwendung): Tetracycline und deren Derivate: Reduktion der gastrointestinalen Resorption von Cyclinen und verminderte Eisensalzesorption (bis zu 50 %) durch Bildung von schlecht zu absorbierenden Komplexen. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Fluorochinolone: Eisensalze beeinflussen die gastrointestinale Resorption von Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) durch Bildung von schlecht zu absorbierenden Komplexen. Die Bioverfügbarkeit wird bis zu 60 % reduziert. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Methyldopa, Levodopa, Carbidopa: Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Dopa-Derivaten durch Bildung von schlecht zu absorbierenden Komplexen. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Penicillamine: Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Penicillamin durch Bildung von schlecht zu absorbierenden Komplexen. Erhöhung des Risikos der Toxizität von D-Penicillamin, wenn die Behandlung mit Eisensulfat beendet wird. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Thyroidhormone/Thyroxine: Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Thyroxin durch Bildung von schlecht zu absorbierenden Komplexen, die zu einer Hypothyroxinämie führt. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Antacida: Die Resorption von Eisen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Produkten, die Calcium, Aluminium und Magnesium (Magnesiumtrisilicate) enthalten herabgesetzt. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Cholestyramin: Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Eisensalzen. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 4 Stunden betragen.

- Calcium, Zink: Verminderung der gastro-intestinalen Resorption von Eisen. Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Zink durch Eisensalze. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Die gleichzeitige Einnahme von Eisensalzen mit Salicylaten oder nicht-steroidalen Antirheumatika kann die Reizwirkung des Eisens auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes verstärken. Wenn beide Medikamente gleichzeitig genommen werden, sollte der Abstand bei der Einnahme der beiden Arzneimittel mindestens 2 Stunden betragen.
- Eisensalze vermindern die Resorption von Goldverbindungen.
- Eisenkomplexbildner wie Phosphate, Phytate oder Oxalate (z. B. Inhaltsstoffe von Tee, Rotwein, Milch, Milchprodukten, Eiern und Kaffee, Vollkornprodukten sowie Nahrungsbestandteile vegetarischer Kost) können die Resorption von Eisenionen erheblich vermindern und sollten deshalb nicht gleichzeitig mit Tardyferon®-Fol eingenommen werden. Der Abstand zwischen der Einnahme von Eisensalzen und diesen Lebensmitteln sollte mindestens 2 Stunden betragen.

Folsäure

Vorsichtsmaßnahmen erforderlich bei der gleichzeitigen Anwendung.

- Antikonvulsiva (wie Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon) können zu Folatmangelzuständen führen. Die Einnahme von Folsäure zusammen mit Antikonvulsiva kann zur Verringerung der Konzentration der Antikonvulsiva im Serum führen und deren Wirksamkeit zur Verhinderung der Krampfbereitschaft verringern. Dadurch kann es zu einer Zunahme der Krampfbereitschaft kommen.
- Folsäureantagonisten: Bei Gabe hoher Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure und gleichzeitig verabreichte Folsäureantagonisten, wie z. B. Chemotherapeutika (Trimethoprim, Proguanil, Pyrimethamin), Zytostatika (Methotrexat), Sulfasalazine gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.
- Zusammen mit Fluorouracil verabreicht können hohe Dosen an Tardyferon®-Fol zu schweren Durchfällen führen.
- Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Tardyferon®-Fol verhindern und sollte deshalb nicht bei Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.
- Zytostatika, Sulfonamide, Antiepileptika und Barbiturate beeinträchtigen die Folsäure-Resorption.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Eisen

Schwangerschaft

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®-Fol während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

Folsäure:

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Da es sich um eine weit verbreitete medizinische Therapie handelt, liegen jedoch viele bibliografische Daten vor (über 1000 exponierte Schwangere). Diese weisen weder auf teratogene noch auf fetale/neonatale toxische Wirkungen hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

Stillzeit

Folsäure geht in die Muttermilch über. Bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen von behandelten Müttern wurden keine Wirkungen von Folsäure nachgewiesen.

In der vorgegebenen Indikation und in der empfohlenen Dosierung kann Tardyferon®-Fol in der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

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

Tardyferon®-Fol hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Eisensulfat

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

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

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit 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®-Fol abgesetzt werden.

Siehe Tabelle unten

Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria, Zahnverfärbungen und Ulzerationen der Mundschleimhaut werden in der Tabelle mit der Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt, unter Berücksichtigung der Erfahrungen nach der Zulassung.

*Bei falscher Anwendung, wenn die Tabletten gelutscht, zerkaut oder im Mund behalten werden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Schluckstörungen besteht das Risiko von

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		Kehlkopfödeme	
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 Unterzellhautgewebes		Pruritus, erythematöser Ausschlag	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, Urtikaria

ösophagealen Läsionen oder bronchialer Nekrose, wenn die Tabletten falsch eingenommen werden.

Nebenwirkungen von Folsäure:

Unter Berücksichtigung der Erfahrungen nach Vermarktung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

- Sehr selten: Anaphylaktische Reaktionen wie Urtikaria, Angioödem.
- Sehr selten: Allergische Reaktionen der Haut.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts möglich.

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 Filmtabletten Tardyferon®-Fol) möglich.

Kinder

Bei Kindern können Intoxikationen mit Todesfolge bereits nach Verschlucken von 2 g Eisen(II)-sulfat auftreten; dies würde etwa 8 Filmtabletten Tardyferon®-Fol 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 werden 5–10 g Deferoxamin p.o. (Magensonde) angewandt.

Gleichzeitig erfolgt eine i.m. Gabe von 1–2 g als Einzeldosis. Abhängig von der Schwere der Vergiftung sind Nachinjektionen vorzusehen. Im Schockzustand sind i.v. Infusionen mit Deferoxamin und Volumenersatz angezeigt. 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: B03AD03

Eisen

Pharmakodynamische Eigenschaften von Eisen

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.

Wirkmechanismus

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.

In der Schwangerschaft kommt es häufig zu Eisenmangelzuständen bis hin zur Eisenmangelanämie, bedingt durch Mehrbedarf für Plazenta und Fetus (und hohe Blutverluste bei der Geburt) sowie durch oft unzureichende Versorgung mit Eisen in der Nahrung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien haben gezeigt, dass durch die orale Gabe von Eisen(II)-sulfat eine hämatologische Reaktion (Hb-Modifikation) und die Wiederauffüllung und der Erhalt der Eisenspeicher (Normalisierung oder Erhalt des Serumferritins) erreicht wurden.

In Dosierung und Galenik ist Tardyferon®-Fol auf die Therapie und Prophylaxe des Eisen- und Folsäuremangels während der Schwangerschaft abgestimmt. Die verzögerte Freisetzung des therapeutischen Eisens ist dabei an die veränderten Resorptionsbedingungen des Organismus im Eisenmangel – erhöhte resorptive Kapazität bei nach distal erweiterter Resorptionsfläche des Intestinaltraktes – angepasst.

Die Therapie mit Tardyferon®-Fol führt bei Eisenmangelanämien mit Folsäuredefizit zu einer Steigerung der Erythropoese, einer Normalisierung der Hämoglobinwerte und darüber hinaus zur Auffüllung der Eisenspeicher, messbar z.B. am Serumferritin-gehalt, sowie zu einem Anstieg des Folsäurespiegels. Durch die Einnahme von Tardyferon®-Fol werden über die Normalisierung der Blutbildveränderungen hinaus die vorhandenen Defizite ausgeglichen. Die Behandlungsdauer richtet sich dabei nach dem Ausmaß des bestehenden Eisen- und Folsäuredefizits.

Folsäure

Wirkmechanismus

Folsäure ist von zentraler Bedeutung für den intermediären Stoffwechsel von Zellen, da es in seiner reduzierten Form (Tetrahydrofolsäure) als Träger der C3-Gruppen fungiert. Dies führt zur Biosynthese von Purin-Nukleotiden und Thymidin-Nukleotiden und ist daher essentiell für die DNA und RNA-Synthese. In der Regel benötigen schnell wachsende und sich vervielfältigende Zellen eine ausreichende Versorgung mit Folsäure: Nervensystem Gewebe, glatte Muskelzellen und rote Blutkörperchen.

Pharmakodynamische Wirkung:

Menschen sind nicht in der Lage Folsäure zu synthetisieren und müssen diese daher zwangsläufig aus der Nahrung aufnehmen. Folsäure hat eine wesentlich höhere Bioverfügbarkeit als natürliche Folate und wird rasch über die Verdauung resorbiert. Der Mehrbedarf erklärt sich durch die immense Syntheseleistung des mütterlichen Körpers bei der intrauterinen Ausbildung und Versorgung des Kindes und dessen Zufuhr besonders durch Verluste bei der Zubereitung von Speisen gefährdet ist.

Folatmangelzustände sind darüber hinaus Mitursache von Schwangerschaftsanämien. Sowohl beim Menschen als auch tierexperimentell lassen sich durch induzierte Folatmangelzustände in der Gravidität schwerste Missbildungen erzeugen.

Der Tagesbedarf eines gesunden Erwachsenen liegt bei 0,16 mg Folsäure und ist in der Schwangerschaft deutlich erhöht.

Klinische Studien und Sicherheit:

Klinische Studien zeigten, dass die hämatologische Reaktion (Hb-Modifikation) und der Wiederaufbau und die Erhaltung der Folsäurekonzentration durch Einnahme von Eisensulfat in Verbindung mit Folsäure erfüllt wurden.

Die besondere Zusammensetzung von Tardyferon®-Fol ermöglicht es dem Körper sich an die veränderten Resorptionsbedingungen im Falle einer Anämie anzupassen oder zur Vorbeugung von Eisen- und Folsäuremangel während der Schwangerschaft zu dienen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eisen

Resorption

Die Eisenresorption ist ein aktiver Prozess, der überwiegend im Duodenum und proximalen Jejunum erfolgt. Die Kombination von Eisen(II)-sulfat und sonstigen Bestand-

teilen ermöglicht eine langsame und kontinuierliche Eisenspeicherung.

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®-Fol wird entscheidend vom Eisenstatus des Patienten (Füllungsgrad der Körper-Eisendepots) bestimmt.

Untersuchungen zur Ausnutzung des Eisens aus Tardyferon®-Fol 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®-Fol im nüchternen Zustand eingenommen werden.

Zweiwertiges Eisen aus Tardyferon®-Fol 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.

Die Bioverfügbarkeit des Eisens aus Tardyferon®-Fol wird durch die Folsäure nicht beeinträchtigt.

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 Metallion, 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 Abschlüpfung von Hautzellen und der Schweiß.

Folsäure

Resorption

Die im Überzug der Tardyferon®-Fol-Filmtabletten enthaltene Folsäure wird im Magen-Darm-Trakt, vor allem im proximalen Teil des Dünndarms, schnell freigesetzt und vollständig resorbiert. Bei intaktem enterohepatischem Kreislauf können 0,2 mg Folsäure mit der Galle sezerniert werden, die zur Rückresorption zur Verfügung stehen, der Rest wird renal eliminiert.

Verteilung

Folate sind im ganzen Körper verteilt. Die Hauptspeicherplatz der Folate ist die Leber; es ist auch aktiv in die Cerebrospinalflüssigkeit konzentriert.

Folsäure geht in die Muttermilch über.

Biotransformation: Folate werden im Plasma und in der Leber in ihre metabolisch aktive Form 5-Methyltetrahydrofolat (5MTHF) umgewandelt. Folsäure-Metaboliten gehen in den enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Folsäure-Metaboliten werden im Urin ausgeschieden und überschüssige, vom Körper nicht benötigte Folsäure, wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der einzige toxikologisch relevante Inhaltsstoff von Tardyferon®-Fol ist Eisen(II)-sulfat. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential von Tardyferon® und Folsäure lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tardyferon® Folsäure ist in therapeutischen Dosierungen ohne jede Toxizität. Eine Hypervitaminose durch Folsäure ist unbekannt. Vergiftungen bei Erwachsenen sind bei oralen Dosen von 10–50 g Eisen(II)-sulfat, bei Kindern bereits ab 2 g Eisen(II)-sulfat mit Todesfolge möglich. Sie sind für Tardyferon®-Fol nie beschrieben worden.

In chronischen oralen Toxizitätsuntersuchungen an Maus, Ratte und Hund sowie in Teratogenitätsuntersuchungen an Ratte, Kaninchen und Hamster ergaben sich keine Hinweise auf pathologische Veränderungen der Organe oder klinisch-chemischer bzw. hämatologischer Parameter sowie von Maternal-, Embryonal- und Postnataltoxizität. Die im experimentellen Eisenmangel bei Ratten deutlich vermehrte intrauterine Sterblichkeit wird durch Eisensubstitution sogar aufgehoben.

Eine ausreichende Versorgung mit Folsäure in der Schwangerschaft gilt nach umfangreichen Tierversuchen als Voraussetzung für normale embryonale/fetale Entwicklung, da Folatmangel durch abnormale Plazentation und breites Missbildungsspektrum beantwortet wird. Überdosierungen von Folsäure haben keine negativen Einflüsse auf den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt und die prä- und postnatale Entwicklung.

In keiner Untersuchung mit Tardyferon®-Fol waren Anzeichen einer Eisenakkumulation beobachtet worden. Ebenfalls ergaben sich in chronischen Versuchen keinerlei Hinweise auf sensitivierende Eigenschaften des Arzneimittels. Mutagene und karzinogene Wirkungen für orales Eisen und Folsäure in therapeutischer Dosierung sind auszuschließen.

Aus den Toxizitätsversuchen ergibt sich im Vergleich zur humantherapeutischen Anwendung ein Applikationsindex (Quotient aus niedrigster toxischer Dosis im Tierversuch in mg/kg KG p.o. und humantherapeutischer Dosierung in mg/kg KG p.o.) zwischen mindestens 100 und 377, abhängig von toxikologischer Fragestellung, Tierart, geprüfter Dosierung und Applikationsintervall.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Filmtablette enthält:

Tablettenkern: Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, Ammonium Methacrylat Copolymer Typ A und B, Talkum, Triethylcitrat, Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug: Sepifilm LP010 (Hydroxypropylmethylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Stearinsäure), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172), Titandioxid, Triethylcitrat

6.2 Inkompatibilitäten

Sind nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Tabletten in der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die hellrosa Filmtabletten sind in Blister (PVC/PVDC/Aluminium) mit Aluminiumfolie versiegelt.

Tardyferon®-Fol Depot-Eisen(II)-sulfat mit Folsäure ist in Packungen mit 50 oder 100 Filmtabletten 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

Reg.-Nr.: 43998

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.08.1977

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt