



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferrograd Folic 105 mg jonów żelaza + 350 mikrogramów tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 325 mg *Ferrosi sulfas* (żelaza(II) siarczanu), co odpowiada 105 mg jonów żelaza, oraz 350 mikrogramów *Acidum folicum* (kwasu foliowego).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 257 mg.
Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Ferrograd Folic należy podawać drogą doustną i powinien być przyjmowany na czczo. Tabletkę należy połknąć w całości.

Dorośli

Jedna tabletka na dobę, na czczo.

Lek stosuje się przez kilka tygodni lub miesięcy pod kontrolą wyników laboratoryjnych, aż do osiągnięcia prawidłowych parametrów gospodarki żelazem.

Stosowanie u różnych grup pacjentów:

Dzieci

Nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Osoby wieku podeszłego i osoby ze skłonnością do zaparć

Ostrożnie stosować w tych grupach pacjentów, ponieważ porowata matryca z tworzywa sztucznego może być przyczyną nasilenia zaparć a nawet może spowodować niedrożność przewodu pokarmowego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Dawka leku powinna być indywidualnie dostosowana do stanu pacjenta w zależności od rodzaju zaburzeń, gdyż żelazo może wpływać na pogorszenie pracy nerek i (lub) wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na żelazo, kwas foliowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niedokrwistość w wyniku niedoboru witaminy B₁₂;
- niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ spowodowana niedoborem czynnika wewnętrznego (Addisona-Biermera, wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego, niedokrwistość złośliwa);

- inne niedokrwistości gdzie nie stwierdza się niedoboru żelaza (np talasemia, niedokrwistość syderoblastyczna);
- uchyłkowatość i (lub) niedrożność jelit;
- hemochromatoza i hemosyderoza;
- wielokrotne transfuzje krwi;
- jednoczesne pozajelitowe podawanie preparatów żelaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru żelaza powinno być poparte badaniami laboratoryjnymi oceniającymi gospodarkę żelazem w ustroju.

Żelazo

U dzieci w wieku poniżej 6 lat, może wystąpić ostre zatrucie żelazem po przypadkowym połknięciu 1 lub więcej tabletek. Dlatego szczególnie ważne jest przechowywanie preparatu w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. W razie przypadkowego połknięcia należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub do najbliższego ośrodka ostrych zatruc.

Nadmierna podaż żelaza w długim czasie może powodować odkładanie się i toksyczne działanie żelaza we wszystkich narządach, a w szczególności w wątrobie, sercu i gruczołach wewnątrzwydzielniczych. Zmiany histologiczne występują zanim pojawią się objawy kliniczne.

Podawanie żelaza u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może nasilać zaburzenia, zwłaszcza przy współistnieniu czynników uszkadzających wątrobę jak picie alkoholu, wirusowe zapalenia wątroby, równoczesne podawanie leków hepatotoksycznych i inne.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające matrycę z tworzywa sztucznego należy stosować bardzo ostrożnie u osób w podeszłym wieku i (lub) u osób ze skłonnościami do zapor, ze względu na ryzyko wystąpienia niedrożności przewodu pokarmowego. Takim osobom bezpieczniej jest podawać preparaty żelaza w postaci płynnej.

Przypadkowe zachłyśnięcie się może spowodować gwałtowną reakcję z dróg oddechowych, wymagającą bronchoskopowego usunięcia tabletki, ponieważ preparaty żelaza mają silne działanie drażniące.

Kwas foliowy:

W proponowanym dawkowaniu nie należy spodziewać się działań niepożądanych. U ciężarnych stosowane są często dawki 4 mg i powyżej kwasu foliowego i nie obserwuje się szkodliwego działania.

Podawanie kwasu foliowego w proponowanej dawce może maskować objawy niedoboru witaminy B₁₂.

Nietolerancja laktozy:

Pacjenci z rzadko występującą wrodzoną nietolerancją galaktozy, nietolerancją laktozy (typu Lappa), lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy nie powinni przyjmować preparatu, gdyż zawiera on laktozę jednowodną jako substancję pomocniczą.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Żelazo wpływa na wchłanianie antybiotyków pochodnych tetracykliny, trójkrzemianu magnezu, trientyny (związek chelatujący stosowany w chorobie Wilsona) i soli cynku.

Żelazo hamuje wchłanianie pochodnych tetracykliny z przewodu pokarmowego, a pochodne tetracykliny hamują wchłanianie żelaza. Jeśli wskazane jest podawanie obu leków, taki antybiotyk należy podawać dwie godziny przed podaniem preparatów żelaza lub trzy godziny po ich podaniu.

Jednoczesne podawanie doustnych preparatów żelaza i leków zubożających sok żołądkowy, preparatów uzupełniających wapń (węglanu i fosforanu wapnia), herbaty, kawy, jajek, pożywienia lub leków zawierających wodorowęglany, węglany, szczawiany lub fosforany, mleka oraz produktów

mlecznych, pełnoziarnistego pieczywa, płatków zbożowych i preparatów zawierających błonnik może zmniejszyć wchłanianie żelaza. Z tego powodu doustnych preparatów żelaza nie należy przyjmować na godzinę przed spożyciem wymienionych leków i środków spożywczych lub przez dwie godziny po ich przyjęciu.

Jednoczesne podawanie doustnych preparatów żelaza może zakłócać wchłanianie niektórych doustnych leków przeciwbakteryjnych z grupy chinolonów (np. cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna), co powoduje zmniejszenie stężenia chinolonów w osoczu i moczu. Dlatego nie należy przyjmować doustnych preparatów żelaza jednocześnie lub w ciągu dwóch godzin od przyjęcia dawki leku z tej grupy.

Żelazo może zmniejszać wchłanianie penicylaminy z przewodu pokarmowego. Z tego powodu należy zachować odstęp co najmniej dwóch godzin między podaniem obydwu leków.

Chloramfenikol może opóźnić reakcję na leczenie preparatami żelaza.

Siarczan żelaza(II) zmniejsza stężenie niezwiązanego kaptoprylu w surowicy krwi.

Kwas foliowy zmniejsza stężenie leków przeciwpadaczkowych we krwi, dlatego też pacjenci przyjmujący kwas foliowy równocześnie z lekami przeciwdrgawkowymi powinni znajdować się pod kontrolą lekarza a dawka leków przeciwpadaczkowych powinna być ustalona indywidualnie i dostosowana do stanu pacjenta.

4.6 Ciąża i laktacja

Produkt leczniczy Ferrograd Folic jest wskazany do leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza również u ciężarnych i matek karmiących.

Kwas foliowy jest stosowany w ciąży w celu zapobiegania wystąpieniu wad cewy nerwowej.

Kwas foliowy przenika do mleka kobiecego

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Jak każdy produkt leczniczy Ferrograd Folic może wywoływać działania niepożądane.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: nudności, wymioty, bóle brzucha lub uczucie dyskomfortu, czarne stolce, biegunka i (lub) zaparcia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Pojedyncze przypadki: reakcje alergiczne, w tym wysypki skórne i reakcje anafilaktyczne.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje ryzyko przedawkowania w przypadku stosowania innych produktów leczniczych i suplementów diety zawierających żelazo i kwas foliowy.

Objawy:

Wczesne objawy przedawkowania żelaza to: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, krwawe wymioty, krwawienie z odbytu, letarg i zapaść krążeniowa. Ponadto może wystąpić hiperglikemia i kwasica metaboliczna. Przedłużone uwalnianie może opóźnić nadmierne wchłanianie żelaza i pozostawić więcej czasu na podjęcie środków zaradczych. W przypadku postaci leku o przedłużonym uwalnianiu mogą jednak nie wystąpić wczesne objawy przedawkowania i dlatego, jeśli zachodzi podejrzenie przedawkowania, odpowiednie postępowanie lecznicze należy rozpocząć natychmiast. W ciężkich przypadkach, po okresie utajenia może nastąpić nawrót objawów po 24 - 48 godzinach, ze spadkiem ciśnienia (hipotonią), śpiączką, martwicą komórek wątroby i niewydolnością nerek.

Leczenie:

Należy podjąć następujące działania w celu zmniejszenia lub zapobieżenia dalszemu wchłanianiu żelaza:

Dzieci:

1. Podać środek wymiotny, np. syrop z korzenia wymiotnicy.
2. Po wywołaniu wymiotów należy wykonać płukanie żołądka stosując roztwór deferoksaminy (2 g/l). Następnie należy podać kroplami dożołądkowo 5 g deferoksaminy w 50-100 ml wody. Wywołanie biegunki u dzieci może być niebezpieczne i dlatego nie należy stosować takiego postępowania u małych dzieci.
3. Matryca tabletki nie przepuszcza promieni rentgenowskich. Należy zatem wykonać badanie radiologiczne jamy brzusznej w celu ustalenia liczby tabletek pozostałych w żołądku po wywołaniu wymiotów i płukaniu żołądka.
4. Ciężkie zatrucie: w razie wstrząsu i (lub) śpiączki oraz dużych stężeń żelaza w surowicy (stężenie żelaza w surowicy $> 90 \mu\text{mol/l}$) należy zastosować natychmiast postępowanie podtrzymujące czynności życiowe oraz wlew dożylny deferoksaminy. Deferoksaminę w dawce 15 mg/kg mc. należy podawać co godzinę drogą powolnego wlewu dożylnego. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 80 mg/kg mc./24 h. Ostrzeżenie: zbyt duża szybkość wlewu może wywołać niedociśnienie.
5. Łżejsze zatrucie: zaleca się podawanie deferoksaminy domięśniowo w dawce 1 g co 4 do 6 godzin.
6. Należy przez cały czas monitorować stężenie żelaza w surowicy.

Dorośli:

1. Podać środek wywołujący wymioty.
2. Wymagane może być wykonanie płukania żołądka w celu usunięcia leku uwolnionego w żołądku. Płukanie żołądka należy wykonać stosując roztwór deferoksaminy (2 g/l). Następnie, po usunięciu treści żołądkowej, należy podać dożołądkowo 5 g deferoksaminy w 50-100 ml wody. Pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą, aby nie dopuścić do zachłyśnięcia wymiocinami. Należy zapewnić urządzenie do odsysania, oraz tlen do użycia w razie konieczności.
3. Matryca tabletki nie przepuszcza promieni rentgenowskich. Należy zatem wykonać badanie radiologiczne jamy brzusznej w celu ustalenia liczby tabletek, które pozostały w żołądku po wywołaniu wymiotów i płukaniu żołądka. U kobiet w ciąży należy dokładnie ocenić potencjalne zagrożenia i oczekiwane korzyści związane z wykonaniem badania radiologicznego i w miarę możliwości unikać tego badania.
4. Należy podać do picia roztwór mannitolu lub sorbitolu w celu usunięcia treści z jelita cienkiego.
5. Ciężkie zatrucie: w razie wstrząsu i (lub) śpiączki oraz wysokich stężeń żelaza w surowicy (stężenie żelaza w surowicy $> 142 \mu\text{mol/l}$) należy zastosować natychmiast postępowanie podtrzymujące czynności życiowe oraz wlew dożylny deferoksaminy. Deferoksaminę w dawce 5 mg/kg mc. należy podawać co godzinę drogą powolnego wlewu dożylnego. Maksymalna dawka dobową nie może być większa niż 80 mg/kg mc. Ostrzeżenie: zbyt duża szybkość wlewu może wywołać niedociśnienie.

6. Lżejsze zatrucie: zaleca się podawanie deferoksaminy domięśniowo w dawce 50 mg/kg mc. Maksymalna dawka nie może przekraczać 4 g.
7. Należy przez cały czas monitorować stężenie żelaza w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne.

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty żelaza w połączeniu z kwasem foliowym;
kod ATC: B03AD03

Żelazo jest składnikiem hemoglobiny i mioglobiny oraz wielu enzymów. Całkowita ilość żelaza zmagazynowana w organizmie człowieka wynosi 50 mg/kg mc. u mężczyzn i 35 mg/kg mc. u kobiet.

Żelazo magazynowane jest w tkankach głównie w postaci hemosyderyny lub ferrytyny, znajdujących się w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Około 2/3 całkowitej ilości żelaza w organizmie zawarte jest w krwinkach czerwonych w hemoglobinie, odgrywającej zasadniczą rolę w transporcie tlenu. Stężenie żelaza w osoczu oraz całkowita zdolność osocza do wiązania żelaza osiągają bardzo różne wartości w zależności od stanu fizjologicznego lub chorobowego.

Kwas foliowy występuje w wielu tkankach roślinnych i zwierzęcych. Około 2/3 całkowitej ilości kwasu foliowego w organizmie związane jest z białkami osocza. Połowa zasobów kwasu foliowego w organizmie znajduje się w wątrobie. Kwas foliowy jest również obecny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zapotrzebowanie na kwas foliowy w okresie ciąży można pokryć dawkami uzupełniającymi 300 - 400 µg na dobę. Brak suplementacji może spowodować niedobór folianów, prowadzący do niedokrwistości megaloblastycznej z towarzyszącymi jej zagrożeniami dla matki i płodu. Dawki większe niż 400 µg mogą maskować objawy nie rozpoznanego niedoboru witaminy B₁₂. W bardzo rzadkich przypadkach wystąpienia niedoboru witaminy B₁₂ u kobiet w ciąży, bezpieczna dawka profilaktyczna kwasu foliowego wynosi 350 µg.

W preparacie Ferrograd Folic siarczan żelaza(II) wbudowany jest w obojętną chemicznie, porowatą matrycę z tworzywa sztucznego (matryca Gradumet®). Żelazo jest uwalniane z matrycy podczas pasażu tabletki przez przewód pokarmowy. Matryca w postaci niezmienionej wydalana jest z kałem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Żelazo:

Wchłanianie

Wchłanianie żelaza zwiększa się, gdy zasoby żelaza ulegną zmniejszeniu lub gdy zwiększa się wytwarzanie krwinek czerwonych. Przy wysokim stężeniu żelaza we krwi wchłanianie ulega zmniejszeniu. Średnia podaż żelaza w diecie wynosi 18-20 mg dziennie, z czego u osób zdrowych wchłonięciu ulega około 10%, a u osób z niedoborem tego pierwiastka około 20-30%. Żelazo wchłaniane jest głównie w dwunastnicy i górnej części jelita czczego w wyniku transportu aktywnego. Sól żelaza(II) wchłania się trzykrotnie łatwiej od soli żelaza(III). Często stosowane sole żelaza(II) (siarczan, glukonian, fumaran) wchłaniane są niemal w 100%, ale zawartość żelaza w tych solach jest różna. Siarczan żelaza(II) zawiera 20% żelaza.

Doustnie preparaty żelaza są najlepiej wchłaniane podczas podawania między posiłkami. Preparaty żelaza o szybkim uwalnianiu często powodują podrażnienie żołądka, jeśli przyjmowane są na czczo. Choć pokarm zmniejsza wchłanianie żelaza o 40-60%, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego często sprawiają, że konieczne staje się podawanie leku zawierającego żelazo z pożywieniem.

Z matrycy typu Gradumet® stosunkowo niewielka ilość siarczanu żelaza(II) uwalniana jest w żołądku. Nietolerancja tej postaci leku z powodu dolegliwości żołądkowych występuje rzadko, a reakcja układu

krwiotwórczego jest podobna jak w przypadku podawania siarczanu żelaza(II) w tabletkach o niezmodyfikowanym uwalnianiu.

70-80% przyjmowanej doustnie dawki 2 mg kawsu foliowego jest bardzo dobrze wchłaniana. Większe dawki są prawdopodobnie równie dobrze wchłaniane.

Dystrybucja i metabolizm

Kwas foliowy i żelazo wchłaniane są w górnym odcinku jelita cienkiego. Kwas foliowy jest szybko wchłaniany w dwunastnicy, zaś żelazo w dwunastnicy i stopniowo, w coraz mniejszym procencie, w dalszych odcinkach jelita.

Żelazo w postaci soli żelaza(II) po wchłonięciu do krwi wiąże się z transferyną. Transferyna transportuje żelazo do szpiku kostnego, gdzie jest ono wykorzystywane do syntezy hemoglobiny.

Niewielka ilość żelaza(II) w komórkach nabłonka kosmków jelitowych ulega utlenieniu do żelaza(III). Utlenione żelazo wiąże się z białkiem apoferrytyną dając ferrytynę. W tej postaci przechowywane jest w komórkach błony śluzowej i może być częściowo tracone ze złuszczającymi się komórkami.

Wydalenie

Metabolizm żelaza odbywa się właściwie w układzie zamkniętym. Większa część żelaza uwalnianego przez rozpad hemoglobiny jest zachowywana i powtórnie wykorzystywana przez organizm. Dobowe wydalenie żelaza z moczem, potem i złuszczanymi komórkami wynosi około 0,5-1 mg u zdrowych mężczyzn i 1-2 mg u miesiączkujących kobiet. Okres półtrwania siarczanu żelaza(II) wynosi około 6 godzin.

Ok. 70% kwasu foliowego z małych dawek (ok. 1 mg) jest zatrzymywane w organizmie, reszta wydalana jest z moczem. Dawka 5 mg obecna jest w moczu przez ok. 5 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest odpowiednich danych na temat potencjalnego odległego działania rakotwórczego u zwierząt i ludzi.

Siarczan żelaza(II) i kwas foliowy są substancjami o znanym zastosowaniu u ludzi, opisanymi w monografiach farmakopealnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Kopolimer metylu akrylanu i metakrylanu
Magnezu stearynian
Makrogol 8000,
Czerwień koszenilowa (E124),
Tytanu dwutlenek,
Krzemionka koloidalna bezwodna,
Powidon,
Sacharoza,
Laktoza
Guma arabska suszona rozpyłowo
Skrobia kukurydziana

Otoczka:

Glikol propylenowy,
Sorbitanu monooleinian

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-652 Warszawa
ul. Młodowa 15

Makrogol 8000,
Olej rycynowy,
Celulozy octano-ftalan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al
30 tabletek (3 blistry) w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
Włochy

8. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7676

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

05.05.1998 r.
24.07.2003 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młódzka 15

2008-02-28