

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

TARDYFERON- FOL 80 mg + 0,35 mg tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera: 80 mg jonów żelaza (II) w postaci żelaza (II) siarczynu półtorawodnego (*Ferrosi sulfas*) oraz 0,35 mg kwasu foliowego (*Acidum folicum*)

Substancja pomocnicza: sacharoza około 200 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Zapobieganie oraz leczenie niedoborów żelaza i kwasu foliowego u kobiet w ciąży.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Jedna tabletka codziennie lub co drugi dzień.

Tabletki należy popijać szklanką wody.

#### 4.3. Przeciwwskazania:

- Wszystkie niedokrwistości z przyczyn innych niż niedobór żelaza (np. anemia megaloblastyczna z niedoboru witaminy B<sub>12</sub>)
- Akumulacja żelaza (hemochromatozy, przewlekła hemoliza, częste transfuzje);
- Problemy z wbudowywaniem żelaza (anemia syderoachrestyczna, anemia spowodowana zatruciem ołowiem, talasemia, porfiria skórna późna);
- Potwierdzona nietolerancja żelaza (np. ciężkie zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym);
- Ciężkie zaburzenia funkcji wątroby i nerek
- Stosowanie w praktyce pediatrycznej

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność przy podawaniu doustnych preparatów żelaza pacjentom z czynnymi stanami zapalnymi przewodu pokarmowego (takimi jak zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

W przypadkach opóźnionego opróżniania żołądka, zwężenia odźwiernika i stwierdzonej uchyłkowatości przewodu pokarmowego, powinny być stosowane raczej płynne, niż stałe postacie preparatów żelaza.

Podobnie do innych doustnych preparatów żelaza, Tardyferon-Fol może powodować ściemnienie stolca i upodabniać go do stolców smolistych.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy lub niedoborem sacharozy – izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

#### *Wpływ na metody diagnostyczne*

Test benzydynowy lub podobne testy stosowane do wykrywania krwi utajonej w stolcu, mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie. Tardyferon-Fol musi być odstawiony na 3 dni przed planowanym wykonaniem takiego testu.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Działanie preparatów żelaza i tetracyklin jest osłabione w przypadku jednoczesnego stosowania. Tetracykliny tworzą słabo rozpuszczalne połączenia z żelazem, które obniżają wchłanianie zarówno żelaza, jak i tetracyklin. Również cholestyramina hamuje wchłanianie jelitowe żelaza.

Podczas leczenia preparatami żelaza zmniejszone jest wchłanianie penicylaminy, związków złota oraz fosforanów pochodzących ze składników diety.

Równoczesne doustne podawanie preparatów żelaza z salicylanami, fenylobutazonem czy oksyfenbutazonem może wzmacniać ich działanie drażniące na błonę śluzową żołądka i jelit.

Jednoczesne podawanie chloramfenikolu może opóźnić działanie terapeutyczne żelaza i jego związków.

Równoległe spożywanie produktów z wysoką zawartością składników roślinnych, fosforanów i taniny ogranicza wchłanianie żelaza, podczas gdy ryby i pokarmy z dużą zawartością kwasu askorbowego i kwasów owocowych mają efekt przeciwny.

Sulfonamidy, leki przeciwpadaczkowe i barbiturany utrudniają wchłanianie kwasu foliowego

#### **4.6. Ciąża lub laktacja**

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań na zwierzętach ani u kobiet ciężarnych nad zastosowaniem połączenia aktywnych składników preparatu Tardyferon-Fol oraz kwasu foliowego, w dawce przekraczającej zalecaną dawkę dzienną. Lek ten powinien być podawany tylko pod tym warunkiem, że oczekiwane korzyści terapeutyczne są wyższe, niż ewentualne możliwe ryzyko dla płodu.

Ilość żelaza i kwasu foliowego, która przechodzi z preparatu Tardyferon-Fol do mleka matki nie została ustalona i nie wiadomo czy u dzieci karmionych piersią przez matki otrzymujące taką postać leczenia, mogą pojawić się działania niepożądane.

W czasie ciąży i laktacji Tardyferon-Fol jest przyjmowany z przepisu lekarza. (Patrz "Wskazania").

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

Nie stwierdzono wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8. Działania niepożądane:

Oto klasyfikacja działań niepożądanych według MeDRA:

| Układ narządów                       | Bardzo częste<br>$\geq 1/10$ | Częste<br>$\geq 1/100, < 1/10$ | Niezbyt częste<br>$\geq 1/1000, < 1/100$                                  | Rzadkie<br>$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ | Bardzo rzadkie<br>$\leq 1/10\ 000$ |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Badania diagnostyczne                |                              | Ciemne zabarwienie stolca      |                                                                           |                                       |                                    |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe        |                              |                                | uczucie przepełnienia żołądka, bóle żołądka, zaparcie, biegunka, nudności |                                       |                                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej |                              |                                |                                                                           |                                       | skórne reakcje alergiczne          |

#### 4.9. Przedawkowanie

##### *Ostre przedawkowanie*

Przypadkowe spożycie wysokiej dawki doustnej 2 g siarczanu żelaza (II) może doprowadzić do potencjalnie śmiertelnego zatrucia. Dawka toksyczna żelaza jest dużo niższa dla dzieci, niż dla dorosłych. U małych dzieci dawka całkowita około 0,5 g może już powodować niebezpieczeństwo, a dawka 1g może być śmiertelna.

Pierwsze objawy ostrego przedawkowania pojawiają się około 1,5 do 2 godzin po spożyciu jako krwotoczne zapalenie żołądkowo-jelitowe: nudności, gwałtowne wymioty, ciężkie bóle brzucha i biegunka, po których po krótkiej przerwie pojawia się: tachykardia, niedociśnienie, duszność i sinica. W ciężkich przypadkach, czasami poprzęściowej, widocznej poprawie w ciągu 24 do 48 godzin, przedostanie się dużych ilości żelaza do krwi powoduje skurcze, porażenie, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie nerek, kwasicę metaboliczną z oddechem Cheyne'a-Stokesa, obrzęk płuc, zapaść naczyniową, śpiączkę i śmierć.

Leczenie *lekkiego i umiarkowanego zatrucia* polega na wywołaniu wymiotów i jeśli to konieczne, płukaniu żołądka 1% roztworem dwuwęglanu sodu w czasie pierwszych kilku godzin po wystąpieniu zatrucia. Należy pamiętać się, że u pacjentów, u których ściana żołądka jest już uszkodzona może dojść do perforacji. Ponadto, spożycie surowych jajek i mleka powoduje powstanie związków z jonami żelaza, tak więc zmniejsza jego wchłanianie.

Czynnik chelatujący żelazo, deferoksamina powinna być podawana drogą doustną lub parenteralnie jako specyficzne antidotum w ciężkich przypadkach zatrucia, szczególnie kiedy stężenie żelaza w osoczu przekracza całkowitą zdolność wiązania żelaza (3,5 mg/l – 63  $\mu$ M).

Dimerkaprol jest przeciwwskazany z powodu tworzenia toksycznych związków.

Transfuzja wymienna i leczenie chirurgiczne musi być rozważone wtedy, gdy spożyta potencjalnie śmiertelna dawka stałej postaci preparatu żelaza nie może zostać usunięta z przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu metod wymienionych powyżej.

Leczenie polega również na monitorowaniu zapaści naczyniowej przez pobieranie standardowych badań i obserwacji innych objawów, zwłaszcza prowadzenia bilansu wodnego i bilansu zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej.

Późne następstwa ostrego zatrucia mogą pojawić się od 2 do 6 tygodni po przedawkowaniu w postaci niedrożności jelitowej, zwężenia odźwiernika i rozległych zbliznowaceń błony śluzowej żołądka.

Dawka kwasu foliowego zawarta w preparacie wyklucza jakiekolwiek ryzyko przedawkowania kwasu foliowego.

#### *Przewlekłe przedawkowanie*

Przewlekłe przedawkowanie może manifestować się jako hemosyderyza i hemochromatoza. Jest to zwłaszcza prawdopodobne wtedy, kiedy niedokrwistość oporna na leczenie jest błędnie rozpoznana jako niedokrwistość z niedoboru żelaza.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: żelazo z kwasem foliowym; żelaza(II) siarczan, kod ATC: B03AD03

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Zapotrzebowanie na żelazo i kwas foliowy wzrasta podczas ciąży, po porodzie i w okresie laktacji. Zwiększenie zapotrzebowania może być przyczyną niedokrwistości u dużej liczby kobiet. Tego rodzaju niedobory mogą być leczone lub można ich uniknąć przez podawanie preparatu Tardyferon-Fol.

Tardyferon-Fol jest preparatem o przedłużonym uwalnianiu zawierającym żelazo. Dzięki zawartości mukoproteozy w rdzeniu tabletki Tardyferon-Fol, uwalnianie jonów żelaza  $Fe^{+2}$  jest opóźnione i pozwala uniknąć początkowych wysokich stężeń żelaza. Zmniejsza to odsetek działań ubocznych i ułatwia stosowanie. Podobnie, opóźnione uwalnianie pozwala

jonom żelaza  $\text{Fe}^{+2}$  na dotarcie do dalszych części jelita. Mogą one wchłaniać żelazo na drodze procesu adaptacji, natomiast w przypadku wysycenia żelazem wchłanianie jelitowe jest w rzeczywistości ograniczone do górnych części jelita.

Jak wszystkie preparaty żelaza Tardyferon-Fol nie wykazuje wpływu na erytropoezę oraz na niedokrwistości inne, niż spowodowane niedoborem żelaza.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Absorpcja żelaza uzależniona jest od jego zasobów w organizmie pacjenta, a także od sposobu podawania leku (na czczo, 2 godziny przed posiłkiem, podczas posiłku).

Jeśli Tardyferon-Fol przyjmuje się według zalecanego dawkowania (tuż przed, lub podczas posiłku), wchłanianie - ustalone zgodnie ze stężeniem żelaza w surowicy - jest większe, niż przy uwalnianiu żelaza z postaci o nieopóźnionym uwalnianiu, czyli bez mukoproteozy.

Kwas foliowy jest szybko i łatwo wchłaniany z otoczki tabletki powlekanej. Szczyt stężenia kwasu foliowego w osoczu rzędu  $43,7 \pm 25,6$  ng/ml jest osiągany po 99 minutach od podania 1 tabletki powlekanej preparatu Tardyferon-Fol. Dwukrotny wzrost obserwuje się po podaniu 2 tabletek powlekanych.

### Dystrybucja

Stężenie żelaza w surowicy wzrasta w sposób ciągły po podaniu raz dziennie 2 tabletek powlekanych preparatu Tardyferon-Fol ( $160 \text{ mg Fe}^{+2}$ ) pacjentom bez rezerw żelaza (stężenie ferrytyny w surowicy  $< 10 \mu\text{g/dl}$ ) krótko przed posiłkiem, osiągając maksymalne stężenie po 4 godzinach.

Sposób, w jaki wykorzystywane jest przyjęte żelazo, czyli frakcja zawarta w preparacie Tardyferon-Fol, która łączy się z hemoglobina, musi być ustalony tak, ażeby ocenić biodostępność. Frakcja ta mierzona przy uzyciu preparatu Tardyferon-Fol zawierającego żelazo radioaktywne ( $^{59}\text{Fe}$ ), osiągała wartości do 25% poniżej zakresów terapeutycznych, co obrazuje rzeczywiste maksymalne stężenie, jakie może być osiągnięte.

Istnieje ścisła korelacja pomiędzy wchłanianiem żelaza i nasileniem syderopenii, z najlepszym wchłanianiem w przypadku niskiej zawartości hemoglobiny oraz małych rezerw żelaza z niewielką odbudową rezerw żelaza, stopniowo zmniejszającym się, gdy parametry te powracają do normy. Maksymalna wydajność transportu białek nie zwiększa się, nawet po podaniu żelaza w wysokich dawkach. Wydajność ta może zostać ograniczona przez równoczesne przyjmowanie pewnych składników diety oraz leków (patrz "Interakcje").

Jony żelaza (II) we krwi wiążą się z transferyną i są transportowane do miejsca wykorzystania. Związki żelaza są magazynowane w postaci ferrytyny w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym.

Żelazo i kwas foliowy przenikają przez barierę łożyska, małe ilości znajduje się także w mleku kobiecym.

### Eliminacja

Tylko niewielka ilość żelaza uwalnianego podczas degradacji hemoglobiny (20-30 mg dziennie) zostaje wydalona (1-2 mg dziennie, głównie ze stolcem). Większość żelaza jest ponownie wykorzystana przez organizm do syntezy hemoglobiny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

#### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas askorbowy  
Mukoproteoza (ptasia bezwodna)  
Skrobia ziemniaczana  
Eudragit S (kopolimer kwasu metakrylowego i metylu metakrylanu)  
Trietylocytrynian  
Powidon  
Talk  
Magnezu stearynian  
Uwodorniony olej rycynowy  
Magnezu trójkrzemian  
Skład otoczki:  
Talk  
Sodu wodorowęglan  
Tytanu dwutlenek  
Erytrozyna (E 127)  
Wosk Carnauba  
Eudragit E (kopolimer butylu metakrylanu, 2-dimetyloaminoetylu metakrylanu, etylu metakrylanu)  
Sacharoza

#### 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 Al/PCV lub PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.  
30 lub 100 tabletek powlekanych w blistrach (3 lub 10 blisterów po 10 szt.)

#### 6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek nie może być użyty po upływie daty ważności podanej na opakowaniu

### 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.  
01-762 Warszawa ul. Belwederska 20/22

Polska

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/6688

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

15.05.1996 r./15.05.2001 r./04.01.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2009 -08- 2 5

**MINISTERSTWO ZDROWIA** 7  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15