

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tardyferon-Fol, 80 mg + 0,35 mg, tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki powlekana zawiera 80 mg jonów żelaza(II) w postaci żelaza(II) siarczanu (*Ferrosi sulfas*) oraz 0,35 mg kwasu foliowego (*Acidum folicum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: brak.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Okrągłe białoróżowe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tardyferon-Fol wskazany jest do stosowania u kobiet w ciąży.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Produkt leczniczy Tardyferon-Fol wskazany jest do stosowania u kobiet w ciąży.

Jedna tabletki tj. 80 mg jonów żelaza i 0,35 mg kwasu foliowego codziennie lub co drugi dzień, w ostatnich dwóch trymestrach ciąży (lub od 4. miesiąca ciąży).

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletek nie należy ssać, żuć ani trzymać w ustach, lecz połknąć w całości, popijając wodą.

Należy je przyjmować przed posiłkiem lub podczas posiłku (z wyjątkiem produktów wymienionych w punkcie 4.5), w zależności od tolerancji przewodu pokarmowego.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Nadmierne zasoby żelaza w organizmie (hemochromatoza, niedokrwistość syderoblastyczna (syderoachrestyczna), powtarzane transfuzje krwi, przewlekła hemoliza), również w wyniku trudności z wbudowywaniem żelaza (niedokrwistość spowodowana zatruciem ołowiem, talasemia, porfiria skórna późna). Niedokrwistość spowodowana innymi przyczynami niż niedobór żelaza (np. niedokrwistość oporna na leczenie, niedokrwistość w wyniku niewydolności szpiku kostnego).
- Potwierdzona nietolerancja żelaza (np. ciężkie zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym)
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i nerek.

- Stosowanie w praktyce pediatrycznej

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

Kontrola skuteczności jest przydatna dopiero po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia: powinna ona obejmować korekcję niedokrwistości (Hb, MCV) i uzupełnienie zapasów żelaza (stężenie ferrytyny w surowicy; stężenie receptora transferyny w surowicy oraz współczynnik wysycenia transferyny).

Hiposyderemia związana ze stanami zapalnymi nie odpowiada na leczenie żelazem.

Leczenie żelazem musi w miarę możliwości być połączone z leczeniem przyczynowym.

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).

Aspiracja tabletek siarczanu żelaza może powodować martwicę błony śluzowej oskrzeli, co może skutkować kaszlem, krwiopluciem, zwężeniem oskrzeli i (lub) zapaleniem płuc (nawet jeśli do aspiracji doszło kilka dni do kilku miesięcy przed wystąpieniem tych objawów). Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci, którzy mają trudności z połykaniem, powinni być leczeni tabletkami siarczanu żelaza po dokładnej ocenie indywidualnego ryzyka aspiracji. Należy rozważyć stosowanie u nich produktu leczniczego w innej postaci farmaceutycznej. Pacjenci powinni zwrócić się o pomoc lekarską w przypadku podejrzenia aspiracji (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, w szczególności w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami połykania, mogą również być narażeni na ryzyko zmian w przełyku (owrzodzenie przełyku) i owrzodzenie gardła (patrz punkt 4.8).

W piśmiennictwie medycznym opisywano rzadkie przypadki melanozy układu pokarmowego u otrzymujących suplementację żelaza pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i (lub) nadciśnieniem, leczonych kilkoma lekami przeciw tym chorobom. Melanoza może utrudniać zabieg chirurgiczny w obrębie przewodu pokarmowego, dlatego należy ją brać pod uwagę, zwłaszcza w przypadku planowanej operacji. Ze względu na ryzyko, wskazane jest uprzedzenie chirurga o trwającej suplementacji żelaza (patrz punkt 4.8).

Dane literaturowe wskazują na przypadki owrzodzenia żołądka i krwawienia z żołądka u pacjentów otrzymujących tabletki z siarczanem żelaza (nieznany produkt leczniczy). W takim przypadku zaleca się zmianę tabletek na produkt leczniczy z siarczanem żelaza w postaci płynnej i kwas foliowy lub płynny produkt leczniczy zawierający siarczan żelaza z produktem leczniczym mającym w składzie kwas foliowy (patrz punkt 4.8).

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.

Ze względu na ryzyko owrzodzenia jamy ustnej i przebarwienia zębów, tabletek nie należy ssać, żuć ani trzymać w ustach, lecz połknąć w całości popijając wodą.

##### *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.

Tardyferon-Fol zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### **Żelazo:**

#### Połączenia niewskazane:

#### **Żelazo (sole)** (podawane we wstrzyknięciu):

Omdlenie, a nawet wstrząs związany z szybkim uwalnianiem żelaza z jego postaci złożonej oraz wysyceniem transferyny żelazem.

#### Połączenia wymagające specjalnych środków ostrożności:

#### **Bisfosfoniany**

Zmniejszone jelitowe wchłanianie bisfosfonianów z powodu powstawania słabo wchłanianych kompleksów. W przypadku jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych należy przyjmować je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

#### **Cykliny** (podawane doustnie): tetracykliny i pochodne tetracyklin

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. Jeśli oba produkty lecznicze są przyjmowane jednocześnie, należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

#### **Fluorochinolony**

Zmniejszone jelitowe wchłanianie fluorochinolonów z powodu powstawania słabo wchłanianych kompleksów. Jeśli oba produkty lecznicze są przyjmowane jednocześnie, należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

#### **Metylodopa, lewodopa, karbidopa**

Zmniejszone jelitowe wchłanianie pochodnych dopy z powodu powstawania słabo wchłanianych kompleksów. Jeśli oba produkty lecznicze są przyjmowane jednocześnie, należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

#### **Penicylamina**

Podczas leczenia preparatami żelaza zmniejszone jest wchłanianie penicylaminy, związków złota oraz fosforanów pochodzących ze składników diety z powodu powstawania słabo wchłanianych kompleksów. W przypadku przerwania leczenia siarczanem żelaza ryzyko toksyczności D-penicylaminy wzrasta. W przypadku jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

#### **Hormony tarczycy/tyroksyna**

Zmniejszone jelitowe wchłanianie tyroksyny z powodu powstawania słabo wchłanianych kompleksów, co prowadzi do hipotyroksynemii. W przypadku jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych, należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

**Leki zobojętniające sok żołądkowy:** produkty lecznicze zawierające wapń, glin, magnez (trójkrzemian magnezu): zmniejszone jelitowe wchłanianie soli żelaza. W przypadku jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych, należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

#### **Kolestyramina**

Zmniejszone wchłanianie soli żelaza z przewodu pokarmowego. Żelazo należy podawać 1 do 2 godzin przed lub 4 do 6 godzin po przyjęciu kolestyraminy.

#### **Wapń, cynk**

Zmniejszone jelitowe wchłanianie soli żelaza przez wapń i cynk. Zmniejszone jelitowe wchłanianie cynku przez sole żelaza.

W przypadku jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych, należy podawać je osobno, w odstępie co najmniej 2 godzin.

### **Biktegrawir**

Zmniejszenie o 2/3 wchłaniania biktegrawiru z przewodu pokarmowego w razie jednoczesnego podawania obu produktów leczniczych lub podawania na czczo. Biktegrawir należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem soli żelaza lub podawać go razem z posiłkiem.

### **Inhibitory integrazy**

Zmniejszenie wchłaniania inhibitorów integrazy z przewodu pokarmowego. W przypadku jednoczesnego stosowania obu leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem wynoszący co najmniej 2 godziny.

### **Trientyna**

Zmniejszenie wchłaniania soli żelaza z przewodu pokarmowego. W przypadku jednoczesnego stosowania obu leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem wynoszący co najmniej 2 godziny.

### **Entakapon**

Zmniejszenie wchłaniania zarówno entakaponu, jak i soli żelaza z przewodu pokarmowego w wyniku tworzenia słabo wchłanialnych kompleksów. W przypadku jednoczesnego stosowania leków należy zachować odstęp między ich przyjmowaniem wynoszący co najmniej 2 godziny.

### **Cefdynir**

Zmniejszenie wchłaniania cefdyniru z przewodu pokarmowego, a także czerwone zabarwienie stolca w wyniku wytworzenia niewchłanialnych kompleksów jonów żelaza i cefdyniru lub jednego z jego metabolitów. Jeśli oba produkty lecznicze są przyjmowane jednocześnie, należy zachować odstęp wynoszący co najmniej 2 godziny. Należy obserwować, czy pacjent nie wydalą czerwonych stolców.

Połączenia, na które trzeba zwrócić uwagę:

### **Kwas acetohydroksamowy**

Zmniejszenie wchłaniania z przewodu pokarmowego zarówno kwasu acetohydroksamowego, jak i soli żelaza.

### **Inne interakcje**

Jednoczesne spożywanie produktów takich jak kwas fitynowy (pełnoziarniste produkty zbożowe), polifenole (kawa, herbata i czerwone wino), wapń (mleko, nabiał) i niektóre białka (jaja) w znacznym stopniu hamuje wchłanianie żelaza. Należy zachować odstęp w przyjmowaniu soli żelaza i tych produktów (co najmniej 2 godziny). Wysoka zawartość składników roślinnych, fosforanów i taniny ogranicza wchłanianie żelaza, podczas gdy ryby i pokarmy z dużą zawartością kwasu askorbowego i kwasów owocowych mają efekt przeciwny.

Jednoczesne doustne podawanie preparatów żelaza z salicylanami, fenylobutazonem czy oksyfenbutazonem może wzmacniać ich działanie drażniące na błonę śluzową żołądka i jelit (te produkty lecznicze należy przyjmować co najmniej 3-4 godziny po podaniu produktów zawierających żelazo).

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

**Ze względu na zawartość kwasu foliowego, łączne podawanie z innymi produktami leczniczymi także wymaga specjalnych środków ostrożności:**

### **Leki przeciwdrgawkowe**

Leki przeciwdrgawkowe (takie jak fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon) mogą prowadzić do stanów niedoboru folianów. Przyjmowanie kwasu foliowego jednocześnie z tymi lekami może obniżyć stężenie leków przeciwdrgawkowych w surowicy i ich skuteczność w zapobieganiu napadom drgawkowym. Wskazana jest obserwacja kliniczna, kontrola stężeń w osoczu i modyfikacja dawek tych leków podczas suplementacji kwasem foliowym i po jej zakończeniu.

### Antagoniści kwasu foliowego

Antagoniści kwasu foliowego (leki takie jak metotreksat lub sulfasalazyna) mogą obniżać stężenie folianów w surowicy.

Sulfonamidy i barbiturany utrudniają wchłanianie kwasu foliowego.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Nie ma dedykowanych badań u kobiet w ciąży w pierwszym jej trymestrze, które pozwoliłyby ocenić ryzyko powstania wad rozwojowych. Jednak zarówno w piśmiennictwie, jak i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu nie odnotowano żadnych przypadków wad wrodzonych. Dostępna jest duża liczba danych literaturowych dotyczących kobiet w drugim i trzecim trymestrze ciąży (efekty działania u ponad 1000 kobiet poddanych ekspozycji na lek), niewskazujących na zwiększone ryzyko wad ani toksyczności dla płodu lub noworodka. Dane z badań klinicznych nie wykazały wpływu suplementacji żelaza w czasie ciąży na masę urodzeniową dziecka, wcześniactwo i śmierć noworodka.

Tardyferon-Fol może być stosowany u kobiet w ciąży w przypadku wskazań klinicznych.

#### Karmienie piersią

Żelazo przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Dieta matki nie ma wpływu na jego stężenie. Nie przewiduje się żadnego wpływu na noworodki/niemowlęta.

Kwas foliowy przenika do mleka kobiecego. Nie wykazano wpływu kwasu foliowego na karmione piersią noworodki/niemowlęta w przypadku leczenia matek.

Produkt leczniczy Tardyferon-Fol można stosować podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ na płodność u kobiet ani u mężczyzn.

### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tardyferon-Fol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### 4.8 Działania niepożądane

W tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w 7 badaniach klinicznych z całkowitą liczbą 1051 pacjentów: w tym 649 pacjentów otrzymujących Tardyferon-Fol, dla których ocenę przyczynowo-skutkową określono jako „niewykluczone” na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub danych z piśmiennictwa.

Działania niepożądane sklasyfikowano w zależności od częstości ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Obrzęk krtani	*Martwica płuc *Ziarniniak płuc *Zwężenie oskrzeli *Owrzodzenie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Biegunka	Nietypowe stolce Niestrawność	*Zmiany w przełyku *Owrzodzenie przełyku

	Rozdęcie brzucha Ból brzucha Ciemne zabarwienie stolca Nudności	Wymioty Zapalenie błony śluzowej żołądka	**Zabarwienia zębów ** Owrzodzenia jamy ustnej, melanoza układu pokarmowego (patrz punkt 4.4) Krwawienie z żołądka Owrzodzenie błony śluzowej żołądka Krwotok z wrzodu żołądka Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej żołądka (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka rumieniowa	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Alergiczne zapalenie skóry

\* Pacjenci, w szczególności w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami połykania, mogą w przypadku aspiracji tabletek z siarczanem żelaza być narażeni na zmiany w przełyku (owrzodzenie przełyku), owrzodzenie gardła, ziarniniaka oskrzeli i (lub) martwicę, co może prowadzić do zwężenia oskrzeli (patrz punkt 4.4).

\*\* Zabarwienie zębów i owrzodzenie jamy ustnej związane z nieprawidłowym podaniem, gdy tabletki są żute, ssane lub przetrzymywane w ustach.

#### Inne szczególne grupy pacjentów:

W piśmiennictwie medycznym opisywano przypadki melanozy układu pokarmowego z nieznaną częstością występowania, u pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą i (lub) nadciśnieniem, leczonych kilkoma lekami przeciw tym chorobom oraz otrzymujących suplementację żelaza z powodu towarzyszącej im niedokrwistości (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano przypadki przedawkowania żelaza, zwłaszcza u dzieci. Ryzyko wystąpienia działań toksycznych na skutek przedawkowania rozpoczyna się od dawki 20 mg pierwiastkowego żelaza na kg masy ciała, ale jest ono większe od dawki 60 mg pierwiastkowego żelaza na kg masy ciała.

#### Objawy

Zatrucie żelazem przebiega w pięciu objawowych fazach:

- Faza żołądkowo-jelitowa, obejmująca podrażnienie błony śluzowej żołądka i jelit (w większości przypadków z bólem brzucha), nudności, wymioty, biegunkę i krwawienie (krwiste wymioty, obecność krwi w kale), która może rozwinąć się do martwicy.
- Faza utajona bez objawów klinicznych, z poprawą lub ustąpieniem objawów żołądkowo-jelitowych.

- Faza układowa, w której występuje luka anionowa, kwasica metaboliczna, koagulopatia i niestabilność hemodynamiczna (hipowolemia, niedociśnienie) ze zmniejszoną perfuzją narządów (ostra niewydolność nerek, letarg i śpiączka, często z drgawkami) i która może postępować do wstrząsu.
- Faza hepatotoksyczności o nasileniu od zwiększonej aktywności aminotransferaz do koagulopatii i encefalopatii wątrobowej.
- Po pewnym czasie po zatruciu możliwe jest powstanie zwężeń przewodu pokarmowego w wyniku gojenia się ran w obrębie żołądka i jelit. Z tego względu zaleca się monitorowanie znaków ostrzegawczych.

Rozpoznanie ostrego zatrucia żelazem opiera się głównie na objawach klinicznych i podwyższonym stężeniu żelaza w surowicy oraz badaniu RTG jamy brzusznej (potwierdzającym obecność tabletek z żelazem w przewodzie pokarmowym).

### Postępowanie

Leczenie należy wdrożyć tak szybko, jak to możliwe.

- Leczenie objawowe: konieczna jest ścisła obserwacja stanu pacjenta. Wstrząs, odwodnienie i zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką w oddziale specjalistycznym (utrzymanie oddychania, objętości krwi, równowagi wodno-elektrolitowej i wydalania moczu).
- Oczyszczanie przewodu pokarmowego: można rozważyć w pewnych sytuacjach (ale nie jako postępowanie rutynowe), w warunkach szpitalnych. W szczególności można rozważyć płukanie całego jelita roztworem do płukania zawierającym makrogol, jeśli na zdjęciu rentgenowskim pacjenta widoczna jest znaczna liczba tabletek z żelazem lub złogów w przewodzie pokarmowym. Zabieg należy następnie powtarzać aż płyn uzyska przejrzystość. Terapia chelatująca żelazo: w zależności od stężenia żelaza w surowicy oraz nasilenia lub utrzymywania się objawów, w razie ciężkiego zatrucia można zalecić zastosowanie związku chelatującego. Terapią referencyjną w leczeniu zatrucia żelazem jest podawanie deferoksaminy. Należy zapoznać się z Charakterystyką produktu leczniczego dla deferoksaminy.

Uwaga: Ilość kwasu foliowego zawarta w produkcie leczniczym nie stwarza ryzyka przedawkowania kwasu foliowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, preparaty żelaza w połączeniu z kwasem foliowym; kod ATC: B03AD03.

Tardyferon-Fol jest produktem leczniczym o przedłużonym uwalnianiu, zawierającym żelazo. 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  $Fe^{+2}$  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.

### **Żelazo:**

Żelazo jest podstawowym mineralnym składnikiem odżywczym odgrywającym kluczową rolę fizjologiczną i pierwiastkiem niezbędnym w wielu procesach, takich jak transport tlenu, wytwarzanie ATP, synteza DNA i transport elektronów.

### Mechanizm działania

Żelazo jako centralny atom hemu jest składnikiem hemoglobiny, a ponadto odgrywa kluczową rolę w procesie erythropoezy.

### Działania farmakodynamiczne

Żelazo różni się od innych składników mineralnych, ponieważ odpowiedni poziom żelaza w organizmie ludzkim jest regulowany wyłącznie poprzez wchłanianie, gdyż nie istnieje fizjologiczny mechanizm wydalania żelaza. Wchłanianie siarczynu żelaza(II) ( $\text{FeSO}_4$ ) ułatwia sprzężony z protonem nośnik jonów metali dwuwartościowych (ang. *Divalent proton-coupled Metal iron Transporter*, DMT1) w proksymalnej części jelita cienkiego (dwunastnicy i proksymalnej części jelita czczego).

Zdolność wchłaniania u pacjentów z niedokrwistością może być kilkukrotnie wyższa niż zdolność wchłaniania u zdrowych pacjentów, ponieważ powierzchnia wchłaniania jest w znacznym stopniu zwiększona dystalnie. Proces wchłaniania zależy od wielu różnych czynników, między innymi związanych z dietą, które mogą go zaburzać, prowadząc do niewystarczającego wchłaniania i w konsekwencji do niedoboru żelaza.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z badań klinicznych wynika, że do wystąpienia odpowiedzi hematologicznej (modyfikacji Hb) oraz odbudowy i utrzymania zapasów żelaza (normalizacja lub utrzymanie poziomu ferrytyny) wystarczało doustne podawanie siarczynu żelaza w połączeniu z kwasem foliowym. Specyficzna postać farmaceutyczna produktu leczniczego Tardyferon-Fol (siarczyn żelaza) pozwala na dostosowanie się do zmieniających się warunków wchłaniania w przypadku niedokrwistości organizmu lub na zapobieganie niedoborom żelaza i kwasu foliowego w czasie ciąży.

### **Kwas foliowy:**

#### Mechanizm działania

Folian działa jako koenzym w przenoszeniu wielu grup jednowęglowych, uczestnicząc w biosyntezie nukleotydów purynowych i kwasu deoksytymidylanowego, które są kluczowe dla syntezy DNA i RNA. Ogólnie, szybko rozwijające i rozmnażające się komórki wymagają odpowiedniego stężenia folianu: tkanki układu nerwowego, komórki mięśni gładkich i krwinki czerwone.

### Działania farmakodynamiczne

Organizm ludzki nie jest w stanie dokonywać syntezy kwasu foliowego i w związku z tym konieczne jest dostarczanie tego związku w pokarmie. Kwas foliowy wykazuje znacznie większą biodostępność niż naturalne foliany, ponieważ jest szybko wchłaniany przez powierzchnię jelita.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z badań klinicznych wynika, że do wystąpienia odpowiedzi hematologicznej (modyfikacji Hb) oraz odbudowy i utrzymania zapasów żelaza (normalizacja lub utrzymanie poziomu ferrytyny) wystarczyło doustne podawanie siarczynu żelaza w połączeniu z kwasem foliowym. Specyficzna postać farmaceutyczna produktu leczniczego Tardyferon-Fol (siarczyn żelaza) pozwala na dostosowanie się do zmieniających się warunków wchłaniania w przypadku niedokrwistości organizmu lub na zapobieganie niedoborom żelaza i kwasu foliowego w czasie ciąży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Żelazo:**

#### Wchłanianie

Wchłanianie żelaza to aktywny proces odbywający się przede wszystkim w dwunastnicy i proksymalnej części jelita czczego. Połączenie siarczynu żelaza(II) i substancji pomocniczych umożliwia stopniowe i ciągle uwalnianie żelaza. Wchłanianie wzrasta, gdy zapasy żelaza zostają wyczerpane, a maleje, gdy zapasy żelaza są wystarczająco duże.

Jednoczesne spożycie pewnych pokarmów lub jednoczesne podawanie określonych leków może zaburzać wchłanianie (patrz pkt 4.5).

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



### Dystrybucja

W organizmie ludzkim zapasy żelaza znajdują się przede wszystkim w szpiku kostnym (erytroblasty), w erytrocytach, wątrobie i śledzionie. Transferyna przenosi żelazo w układzie krwionośnym, głównie do szpiku kostnego, gdzie zostaje ono wbudowane do hemoglobiny.

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

### Metabolizm

Żelazo dostarczane w postaci jonów metalu nie jest metabolizowane w organizmie.

### Eliminacja

Nie istnieje aktywny mechanizm wydalania żelaza.

Podczas degradacji hemoglobiny uwalnia się 20-30 mg żelaza na dobę, z czego tylko niewielka ilość zostaje wydalona. Większość żelaza jest ponownie wykorzystana przez organizm do syntezy hemoglobiny.

Szacuje się, że średni poziom wydalania żelaza u zdrowych osób wynosi 0,8-1 mg/dobę.

Główną drogą eliminacji jest układ pokarmowy (złuszczenie enterocytów, rozpad hemu z wynaczynionych czerwonych krwinek), układ moczowo-płciowy i skóra. Nadmiar żelaza pokarmowego jest wydalany głównie z kałem.

### **Kwas foliowy:**

#### Wchłanianie

Kwas foliowy jest szybko i łatwo wchłaniany z tabletki powlekanej o zmodyfikowanym uwalnianiu, przede wszystkim w proksymalnej części jelita cienkiego. Maksymalne stężenie kwasu foliowego w osoczu rzędu  $43,7 \pm 25,6$  ng/ml występuje po 99 minutach od podania 1 tabletki powlekanej produktu Tardyferon-Fol. Dwukrotny wzrost obserwuje się po podaniu 2 tabletek powlekanych.

#### Dystrybucja

Foliany ulegają dystrybucji w całym organizmie. Głównym miejscem magazynowania jest wątroba. Aktywne stężenie folianów występuje również w płynie mózgowo-rdzeniowym. Foliany przenikają do mleka ludzkiego.

#### Metabolizm

Foliany ulegają transformacji w osoczu i wątrobie do metabolicznie aktywnej postaci 5-metylotetrahydrofolianu (5MTHF). Produkty przemian metabolicznych folianów przenikają do układu krążenia jelitowo-wątrobowego.

#### Eliminacja

Produkty przemian metabolicznych folianów są eliminowane z moczem, a nadwyżki zapotrzebowania organizmu są wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności w proponowanych dawkach po podaniu wielokrotnym u różnych gatunków zwierząt, badań genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa u ciężarnych zwierząt nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W odniesieniu do kwasu foliowego, w badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Kopolimer metakrylanu amonu, dyspersja, typ B (Eudragit RS 30D)

Kopolimer metakrylanu amonu, dyspersja, typ A (Eudragit RL 30D)

Maltodekstryna

Trietylu cytrynian

Talk

Glicerolu dibehenian

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka tabletki:

Tytanu dwutlenek

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Sepifilm LP010 (hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, kwas stearynowy)

Trietylu cytrynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/TE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Pierre Fabre Medicament Polska Sp. z o.o.

ul. Belwederska 20/22

00-762 Warszawa

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

Pozwolenie nr R/6688

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maja 1996 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2014 r.

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