

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 tabletkę powlekaną 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

Tabletki powlekane o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Bładoróżowe 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 tabletkę 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

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
- Wszystkie niedokrwistości z przyczyn innych niż niedobór żelaza
- Akumulacja żelaza (hemochromatozy, przewlekła hemoliza, częste transfuzje)
- Trudności z wbudowywaniem żelaza (niedokrwistość syderoachrestyczna, niedokrwistość spowodowana zatruciem ołowiem, talasemia, porfiria skórna późna)
- 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

Ostrzeżenia

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 siarczynu 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 siarczynu żelaza po dokładnej ocenie indywidualnego ryzyka aspiracji. Należy rozważyć alternatywne postaci preparatów. 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 melanozę układu pokarmowego 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 niedokrwistości (patrz punkt 4.8).

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

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

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.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

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.

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 wysycenie transferyny żelazem.

Połączenia wymagające specjalnych środków ostrożności dotyczących stosowania:

Bisfosfoniany

Zmniejszone jelitowe wchłanianie bisfosfonianów z powodu powstawania słabo wchłanialnych 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.

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.

Kolestyramina

Zmniejszone wchłanianie soli żelaza z przewodu pokarmowego.

Żelazo należy podawać 1 do 2 godzin przed lub 4 do 6 godzin po przyjęciu kolestyraminy.

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.

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.

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 obniżyć stężenie folianów w surowicy.

Sulfonamidy i barbiturany utrudniają wchłanianie kwasu foliowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma odpowiednich badań wykonanych u kobiet ciężarnych. Jednakże, produkt leczniczy jest dobrze znany i dostępna jest duża liczba dotyczących go danych bibliograficznych (skutki działania u ponad 1000 kobiet poddanych ekspozycji na lek), które nie wskazują na zwiększone ryzyko wad ani toksyczności dla płodu lub noworodka. Ponadto, badania na zwierzętach nie wykazały toksycznego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Tardyferon-Fol może być stosowany w kobiet w ciąży w przypadku wskazań klinicznych.

Karmienie piersią

Sole żelaza przenikają do mleka kobiecego, ale przy dawkach terapeutycznych nie przewiduje się wpływu na noworodka/niemowlęta. Kwas foliowy przenika do mleka kobiecego. Nie wykazano wpływu kwasu foliowego na karmione piersią noworodka/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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
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	Zaparcia, biegunka,	Nietypowe stolce,	**Zabarwienia zębów

i jelit	rozdęcie brzucha, ból brzucha, odbarwione stolce, nudności	niestrawność, wymioty, zapalenie żołądka	i owrzodzenia jamy ustnej *Zmiany w przełyku, *Owrzodzenie przełyku Melanoza układu pokarmowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka, rumień	Obrzęk naczynioruchowy, Pokrzywka, alergiczne zapalenie skóry

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

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

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

U dzieci i dorosłych ryzyko wystąpienia działań toksycznych 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 zatrucia

Klasyczne zatrucie żelazem przebiega w pięciu fazach klinicznych: etap żołądkowo-jelitowy (w tym takie objawy jak podrażnienie przewodu pokarmowego lub martwica błony śluzowej przewodu pokarmowego z towarzyszącym zazwyczaj bólem brzucha, nudnościami, wymiotami, biegunką), etap utajony, wstrząs i kwasica metaboliczna z następczą niewydolnością wątroby i nerek, etap hepatotoksyczności i niedrożności jelit.

Rozpoznanie ostrego zatrucia żelazem opiera się na objawach klinicznych, podwyższonym stężeniu żelaza w surowicy (około 2 do 9 godzin po ekspozycji) i badaniu RTG jamy brzusznej (w przypadku przyjęcia tabletek z żelazem).

Leczenie ostrego zatrucia żelazem

Leczenie objawowe:

Uważna obserwacja pacjenta, podtrzymywanie oddychania i krążenia krwi (równowaga płynów i elektrolitów). W razie konieczności leki przeciwwstrząsowe.

Oczyszczanie układu pokarmowego:

Można wykonać radiografię jamy brzusznej w celu potwierdzenia obecności tabletek z żelazem w układzie pokarmowym (żołądku lub jelicie cienkim).

W przypadku przyjęcia dużej liczby tabletek z żelazem (w razie przyjęcia dawki przekraczającej 20 mg/kg mc., lub w razie występowania objawów), i jedynie w przypadku zażycia nie wcześniej niż przed 1 godziną, możliwe jest usunięcie części przyjętego żelaza poprzez oczyszczanie przewodu pokarmowego, które może być przeprowadzone wyłącznie w szpitalu:

- wywołanie wymiotów jeżeli pacjent jest świadomy i współpracuje;
- można także zastosować środek przeczyszczający z makrogolem lub płukanie całego jelita (np. roztwór do płukania zawierający makrogol można podawać z szybkością 15-40 ml/kg mc./h przez 4-8 godzin). Środki te są wskazane, kiedy stężenie żelaza nadal wzrasta pomimo efektywnych wymiotów.

Po płukaniu należy wykonać radiografię jamy brzusznej w celu stwierdzenia, czy nie znajdują się w niej nadal tabletki z żelazem lub ich fragmenty

Ostrzeżenie: Oczyszczanie układu pokarmowego jest możliwe, ale nie należy stosować go rutynowo w leczeniu zatrucia żelazem.

Terapia chelatująca żelazo:

W przypadku poważnego zatrucia, terapią referencyjną w leczeniu zatrucia żelazem jest dożylnie podawanie deferoksaminy.

Szczegółowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego deferoksaminy.

W przypadku zatrucia żelazem przeciwwskazane jest stosowanie dimerkaprolu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty żelaza w połączeniu z kwasem foliowym; siarczan żelaza(II), kod ATC: B 03 AD 03.

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 erytropoezy.

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 siarczanu żelaza(II) (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 siarczanu żelaza w połączeniu z kwasem foliowym.

Specyficzna postać farmaceutyczna produktu leczniczego Tardyferon-Fol (siarczan 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 czerwone krwinki.

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 siarczanu żelaza w połączeniu z kwasem foliowym.

Specyficzna postać farmaceutyczna produktu leczniczego Tardyferon-Fol (siarczanu 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 siarczanu 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 produktów żywnościowych 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 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.

30 szt. – 3 blistry po 10 tabletek powlekanych.

100 szt. – 10 blistrów po 10 tabletek powlekanych.

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**

02/2019