

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eryfer® comp.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält:
152 mg Eisen(II)-sulfat (1 H₂O) (entspr. 50 mg Fe²⁺),
0,30 mg Cyanocobalamin (Vitamin B₁₂),
0,20 mg Folsäure.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung: Eisenmangelzustände bei Schwangeren mit oder ohne Blutarmut verbunden mit latenter oder manifestem Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel.

Zur Frühbehandlung (Vorbeugung): Erhöhter Eisen-, Folsäure- und Vitamin B₁₂-Bedarf während der Schwangerschaft, bei Mehrlingsschwangerschaften und bei Frauen mit mehreren Schwangerschaften in kurzen Abständen.

Schwangere, die zu habitueller Fehlgeburt oder vorzeitiger Lösung des Mutterkuchens neigen.

Frauen im generationsfähigen Alter, die längere Zeit Ovulationshemmer eingenommen haben.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene erhalten im Allgemeinen 1–2 × täglich 1 Hartkapsel Eryfer® comp. morgens und/oder abends vor bzw. nach dem Essen.

Art der Anwendung:

Eryfer® comp. Hartkapseln sollten ungeöffnet und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (ein volles Glas Wasser bzw. Mineralwasser, nicht zu kalt) eingenommen werden. Um eine optimale Eisenaufnahme zu gewährleisten, empfiehlt es sich, die Einnahme nach Möglichkeit eine Stunde vor bzw. zwei Stunden nach einer Mahlzeit vorzunehmen. Nur wenn bei Nüchterneinnahme wiederholt Magen-Darm-Störungen auftreten, kann zur besseren Verträglichkeit die Einnahme mit oder nach den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung:

Bei Behandlung von Eisenmangel in der Schwangerschaft, der häufig mit latenter oder manifestem Folsäure- und Vitamin B₁₂-Mangel kombiniert ist, haben sich die Gesamtbehandlungsdosis und die Gesamtbehandlungsdauer nach dem Verhalten von Hämoglobin und Erythrozytenzahl sowie Serumeisenspiegel und Eisenbindungskapazität zu richten.

Nach Normalisierung des Hämoglobinwertes sollte die orale Eisentherapie fortgeführt werden, bis die Körperspeicher wieder aufgefüllt sind. Das kann — abhängig von den individuellen Gegebenheiten — 3 bis 6 Monate, in Einzelfällen auch noch länger, dauern. Gegebenenfalls muss die Behandlung auch über den Geburtstermin hinaus fortgeführt werden.

Frühbehandlung:

Schwangere ohne Eisen-, Folsäure-, Vitamin B₁₂-Mangel benötigen zur Frühbehandlung im Allgemeinen aufgrund des erhöhten Eisenbedarfs 4 Packungen mit je 50 Hartkapseln Eryfer® comp. Das entspricht, bezogen auf den Eisen(II)-Gehalt des Präparates, einer Gesamtdosis von 10 g Eisen. Die Behandlung kann während 3 Schwangerschaftsmonaten mit 2 × 1 Hartkapsel Eryfer® comp. pro Tag oder während 6 Schwangerschaftsmonaten mit 1 × 1 Hartkapsel Eryfer® comp. pro Tag durchgeführt werden. Das Gleiche gilt für Mehrlingsschwangerschaften und für Frauen mit mehreren Schwangerschaften in kurzen Abständen. Ebenfalls sollten Schwangere, die zu habitueller Fehlgeburt oder Plazenta-Lösung neigen, vorsorglich mit Eryfer® comp. behandelt werden.

Frauen im generationsfähigen Alter, die längere Zeit Ovulationshemmer eingenommen haben, benötigen je nach Stärke der Abbruchblutung im Laufe eines Jahres 1–2 Packungen (50–100 Hartkapseln) Eryfer® comp. Das entspricht, bezogen auf den Eisen(II)-Gehalt des Präparates, einer Gesamtdosis von 2,5–5 g Eisen.

4.3 Gegenanzeigen

- Eisenverwertungsstörungen (z. B. sideroachrestische Anämie, Thalassämie und Bleianämie),
- Eisenüberladungen (chronische Hämolyse, Hämochromatosen),
- alle Formen der Blutarmut, die nicht auf einem Eisenmangel beruhen (z. B. Tumor- und Infektanämien),
- Eisen- und Folsäureunverträglichkeit,
- Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile.
- Nicht zur Behandlung der perniziösen Anämie.

Bei Entzündungen oder Geschwüren der Magen- und Darmschleimhaut sollte der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Verschlimmerung der Schleimhautentzündung abgewogen werden.

4.4 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Eisensalze vermindern die Resorption von Tetracyclinen, Penicillamin, Levodopa und Methylidopa.
- Eisensalze beeinflussen die Resorption von Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin, Levofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin).
- Eisensalze vermindern die Resorption von Thyroxin bei Patienten, die eine Substitutionstherapie mit Thyroxin erhalten.
- Die Resorption von Eisen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin, Antacida (Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, Al⁺⁺⁺-Salze) sowie Calcium- und Magnesium-Ergänzungspräparaten herabgesetzt.

- Die gleichzeitige Einnahme von Eisensalzen mit nicht steroidalen Antirheumatika kann die Reizwirkung des Eisens auf die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes verstärken.
- Eisenbindende Substanzen wie Phosphate, Phytate oder Oxalate sowie Milch, Kaffee und Tee hemmen die Eisenresorption.

Eryfer® comp. sollte nicht innerhalb der folgenden 2–3 Stunden nach Verabreichung einer der oben genannten Substanzen eingenommen werden.

- Unter antikonvulsiver Therapie kann es zu einer Zunahme der Krampfbereitschaft kommen.
- Bei Gabe hoher Dosen kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Folsäure und gleichzeitig verabreichte Folsäureantagonisten, wie z. B. Chemotherapeutika und Zytostatika, gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen.
- Zusammen mit Fluorouracil verabreicht, können hohe Dosen Folsäure zu schweren Durchfällen führen.
- Chloramphenicol kann das Ansprechen auf die Behandlung mit Folsäure verhindern und sollte deshalb nicht an Patienten mit schweren Folsäuremangelerscheinungen verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine kontrollierten Studien zu einer Anwendung von Eryfer® comp. in der Schwangerschaft vor. Berichte über unerwünschte Wirkungen nach Einnahme oraler Eisenpräparate in therapeutischen Dosierungen zur Behandlung von Anämien in der Schwangerschaft sind bisher nicht bekannt. Schädigungen des Feten und Aborte wurden bei Eisenintoxikationen beobachtet. Eine Behandlung mit Eryfer® comp. sollte daher nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Eisenpräparate sind nur unzureichend im Tierversuch auf reproduktionstoxische Eigenschaften geprüft (siehe Punkt 5.3).

Stillzeit

Eryfer® comp. sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen leichter Art wie Appetitlosigkeit, Magendruck, Durchfall, Völlegefühl oder Verstopfung werden gelegentlich beobachtet. Brechreiz oder Erbrechen sind selten. In Einzelfällen treten allergische Reaktionen, z. B. als Erythem, Pruritus, Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock auf. Eine während der Behandlung mit Eryfer® comp. auftretende dunkle Verfärbung des Stuhls ist auf den Gehalt an Eisen zurückzuführen und unbedenklich.

Die genannten Nebenwirkungen können möglicherweise durch die Einnahme während der Mahlzeit verringert oder behoben werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Eisenaufnahme durch die gleichzeitige

Aufnahme mit der Nahrung vermindert werden kann und sich dadurch ggf. die Gesamttherapiedauer erhöht.

4.9 Überdosierung

– Symptome einer Überdosierung

Akute Eisenintoxikationen erfolgen bei Erwachsenen zumeist aus suizidaler Absicht. Häufiger sind akzidentelle Eisenvergiftungen bei Kindern (Angaben zu toxischen Eisendosen s. Punkt 5.3).

Klinisch verläuft die akute Eisenvergiftung in 4 Phasen. In Phase 1 treten erste Manifestationen ca. 30–120 Minuten nach Ingestion unter Entwicklung einer hämorrhagischen, nekrotisierenden Gastroenteritis mit Erbrechen (möglicherweise blutig), Diarrhoe (teerartig schwarz gefärbte Stühle) und abdominalen Krämpfen auf. In schweren Fällen kann es in dieser Phase bereits zu Kreislaufkollaps, Schock bis hin zum Koma kommen. In Phase 2 (ca. 4–6 Stunden nach Ingestion) tritt oft eine scheinbare Erholung ein, die bis zu 24 Stunden anhalten kann. In Phase 3 kann es 12–48 Stunden nach Ingestion zu einem plötzlichen Einsetzen von Schockzuständen, metabolischer Azidose, Ikterus, Atemlähmung, Krämpfen, hepatischer Nekrose, Gerinnungsstörungen und Koma kommen. In Phase 4 können als Spätfolgen bei den Überlebenden in seltenen Fällen gastrointestinale Narbenbildung und Pylorusstenose auftreten.

– Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Durch Gabe von Milch und einer sofortigen Magenspülung (1–3%iges Natriumhydrogencarbonat) sollte versucht werden, die Eisenresorption zu vermindern oder zu verzögern. Induziertes Erbrechen sollte gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden. Röntgenkontrolle der Giftenfernung.

Neben der üblichen Schockbehandlung durch Infusion von Plasmasubstituten wird zur Behandlung akuter Eisenintoxikationen die frühzeitige Gabe von Deferoxamin (Desferal® — Bitte die Herstellerinformation beachten.) empfohlen. Da sich die weitere Therapie mit Deferoxamin an der Höhe des Serumeisenspiegels orientiert, sollten mehrfach Blutentnahmen zur Kontrolle der Eisenspiegel und der übrigen Serumwerte durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination von Eisen(II)-sulfat mit Folsäure und Cyanocobalamin. Antianämikum.

Eryfer® comp. ist für die Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit vorgesehen.

ATC-Code: B03AE01

Durch die in Eryfer® comp. vorliegende Wirkstoffkombination kann eine negative Eisen-, Folsäure- und Vitamin B₁₂-Bilanz während der Schwangerschaft günstig beeinflusst werden.

Der therapeutische Effekt des in Eryfer® comp. enthaltenen Eisen(II)-sulfates besteht in der schnellen Anhebung des Hb-Wertes und in der Auffüllung des Depoteisens. Eine durch Sideropenie beeinträchtigte Erythro-

poese wird nachweislich verbessert. Durch die kombinierte Zufuhr der Vitamine Cyanocobalamin und Folsäure, deren Bedarf insbesondere in der Schwangerschaft stark erhöht ist, wird über die Bereitstellung aktivierter C1-Einheiten für die Purin- und Pyrimidinsynthese — unabhängig von den blutbildenden Effekten des Eisens — ebenfalls eine normale Erythropoese gewährleistet.

Der Stoffwechsel von Folsäure und Vitamin B₁₂ ist über ein Schlüsselenzym, die Homocystein-Methyltransferase, verbunden. Methylcobalamin, eine aktive Coenzymform des Vitamin B₁₂, ist der Cofaktor und Methyltetrahydrofolat, eine physiologisch aktive Form der Folsäure, ist neben Homocystein das Substrat dieses Enzyms. Bei der irreversiblen katalytischen Umwandlung von Homocystein zu Methionin kommt es zur Reduktion der methylierten Folsäure zu Tetrahydrofolat und damit zur Regeneration der Ausgangssubstanz für andere unentbehrliche Folsäureformen, z. B. für die Nukleinsäuresynthese. Sowohl ein Mangel an Folsäure als auch ein Mangel an Vitamin B₁₂ kann daher zum Versagen der Nukleinsäuresynthese und zu einer gestörten Zellteilung führen, was sich besonders in den schnell wachsenden Zellen des Knochenmarks in einer gestörten Hämatopoese und als megaloblastische Anämie äußern kann.

Die fetale Entwicklung kann entweder unmittelbar oder über eine Minderdurchblutung der Plazenta durch einen Folsäuremangel gefährdet werden. So wurden bei Folsäuremangel gehäuft Aborte, fetale Missbildungen und vorzeitige Plazentaablösungen beobachtet. Eine Folsäuresubstitution bei Risikopatienten sollte immer in Kombination mit einer ausreichenden Menge an Cyanocobalamin erfolgen, da die durch Folsäure hervorgerufene Aktivitätssteigerung der Homocystein-Methyltransferase zu einem erhöhten Verbrauch an Vitamin B₁₂ führt, wodurch es bei Patienten mit latentem Vitamin B₁₂-Mangel zur Provokation einer funikulären Spinalerkrankung kommen kann.

Durch die in einer Hartkapsel Eryfer® comp. vorliegende Kombination von 152 mg Eisen(II)-sulfat mit 0,2 mg Folsäure und 0,3 mg Cyanocobalamin kann die Provokation einer funikulären Myelose — auch bei älteren Schwangeren mit Intrinsic Faktor-Mangel, die zusätzlich einen latenten Vitamin B₁₂-Mangel aufweisen — vermieden werden. Durch Intrinsic Faktor unabhängige Diffusion werden pro Einnahme von einer Hartkapsel Eryfer® comp. (300 µg Cyanocobalamin) 2,7 µg Cyanocobalamin resorbiert, was zur Erhaltung des normalen Cyanocobalaminstoffwechsels ausreichend ist und von Seiten des Vitamin B₁₂ eine normale Erythropoese gewährleistet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eryfer® comp. gehört aufgrund seiner galenischen Zubereitung zu den sogenannten quick-release Präparaten. Aus Eryfer® comp. wird das Eisen(II)-sulfat durch Natriumhydrogencarbonat in Verbindung mit Ascorbinsäure als Antioxidans und der Einnahmeflüssigkeit im Magen sehr schnell aufgeschäumt, was eine sofortige Dispersion von Eisen(II)-sulfat in Feinstverteilung zur Folge hat. Somit ist das Eisen(II)-sulfat aus Eryfer®

comp. in den oberen Dünndarmabschnitten direkt zur Resorption verfügbar, wodurch gute Voraussetzungen für eine optimale Absorption geschaffen sind.

Bei manifestem Eisenmangel mit einer Hb-Konzentration von weniger als 12 g/100 ml liegt die mittlere Resorptionsrate bei 25 %. Bei Hb-Werten zwischen 12 g und weniger als 15 g/100 ml reduziert sich die mittlere Resorptionsrate auf 17 %. Bei einem Depot-eisenmangel mit normalen Hb-Werten über 15 g/100 ml ergibt sich eine mittlere Resorptionsrate von 12 %. Mit den o. g. Resorptionsquoten konnte bei einem Hb-Ausgangswert von 7,7 g/100 ml im Durchschnitt eine initiale tägliche Hb-Regeneration von 0,26 g/100 ml ermittelt werden.

Oral zugeführte Folsäure wird im Dünndarm nahezu vollständig resorbiert und im Verlauf von 4–6 Stunden teilweise renal als Folsäure bzw. Folsäuremetabolite eliminiert, teilweise im Gewebe gespeichert. Bei intaktem enterohepatischem Kreislauf werden bis zu 200 µg mit der Galle sezerniert und stehen zur Rückresorption zur Verfügung.

Die Vitamin B₁₂-Resorption verläuft über 2 Wege:

1. Aktive Aufnahme im Dünndarm in der an den Intrinsic Faktor gebundenen Form. Von oralen Dosen (> 5 µg) werden über Intrinsic Faktor abhängige Aufnahme max. 1,5 µg/Einzeldosis resorbiert.
2. Intrinsic Faktor unabhängige Resorption des Cyanocobalamins im Magen-Darm-Trakt durch passive Diffusion, wodurch bis zu 3 % der verabreichten oralen Dosis resorbiert werden können.

Die Turnover-Rate von Vitamin B₁₂ liegt bei 2,5 µg/d. Vitamin B₁₂ wird überwiegend über die Galle ausgeschieden und bis auf 1 µg wieder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert. Bei Überschreitung der Speicherkapazität des Körpers wird der Überschuss im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es gibt keine Hinweise einer potentiellen Mutagenität von Eisen bei Säugtierzellen *in vivo*. Es liegen keine Langzeitstudien zum tumorerezeugenden Potential vor.

Es liegen keine, dem heutigen Standard entsprechende durchgeführte tierexperimentelle Studien mit Eryfer® comp. bezüglich möglicher Wirkungen von Eisensalzen auf die Fertilität, embryofetale und postnatale Entwicklung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Ascorbinsäure, Natriumhydrogencarbonat, Talkum, Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.), Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Wasser. Farbstoffe: Chinolingelb (E 104), Indigocarmin (E 132), Titandioxid (E 171), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Eryfer® comp. beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr eingenommen werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Eryfer® comp. sollte an einem trockenen, kühlen Ort aufbewahrt werden.
Nicht über +25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

N 1 Packung mit 1 Glasflasche zu 20 Hartkapseln

N 2 Packung mit 1 Glasflasche zu 50 Hartkapseln

N 3 Packung mit 1 Glasflasche zu 100 Hartkapseln

6.6 Hinweise für die Handhabung

Nach Entnahme einer Hartkapsel Eryfer® comp. ist das Glas sofort wieder zu verschließen.

Eryfer® comp. ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen.

Zur Vermeidung von Transportschäden der Hartkapseln ist dem Glasbehältnis ein Abstandshalter aus Kunststoff beigelegt, der nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses entfernt werden kann.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Cassella-med GmbH & Co. KG
Gereonsmühlengasse 1
50670 Köln
Tel.: 0221 / 12 01 57
Fax: 0221 / 1652-513
E-Mail: cmed@cassella-med.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 6537668.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

15.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2005

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin