

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tardyferon-Fol 247,25 mg/0,35 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 247,25 mg sušeného síranu železnatého (což odpovídá 80 mg železa) a 0,35 mg kyseliny listové.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním
Popis přípravku: světle růžové kulaté tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba anemie způsobené nedostatkem železa s nedostatkem kyseliny listové u dospívajících od 12 let a dospělých.

Prevence latentního asymptomatického nedostatku železa a sideropenických anemií s nedostatkem kyseliny listové v průběhu těhotenství, šestinedělí a v období kojení.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba sideropenické anémie

Dospělí

V případě lehké a středně těžké sideropenické anemie a latentního nedostatku železa s nedostatkem kyseliny listové: 1 tableta denně ráno, tzn. dávka odpovídající 80 mg železa a 0,35 mg kyseliny listové.

V případě závažné sideropenické anemie s nedostatkem kyseliny listové:

Jedna tableta 2krát denně (jedna tableta ráno a jedna tableta večer, tzn. dávka odpovídající 160 mg železa a 0,7 mg kyseliny listové).

Dospívající od 12 let

1 tableta denně ráno, tzn. dávka odpovídající 80 mg železa a 0,35 mg kyseliny listové.

Prevence latentního asymptomatického nedostatku železa a sideropenické anemie s nedostatkem kyseliny listové

Těhotenství / šestinedělí / období kojení

1 tableta denně ráno, tzn. dávka odpovídající 80 mg železa a 0,35 mg kyseliny listové.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tardyferon-Fol u dětí mladších 12 let nebyla stanovena.

Délka léčby

Léčba má být dostatečně dlouhá, aby došlo ke korekci anemie a obnově zásob železa.

Anemie z nedostatku železa: 3 až 6 měsíců v závislosti na závažnosti anemie a na vyčerpání zásob železa, prodloužení léčby v případě potřeby, pokud není příčina anemie pod kontrolou.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se mají polykat v celku a zapít vodou a nemají se cucat, žvýkat ani zadržovat v ústech. Tablety se mají užívat před jídlem nebo během jídla (s výjimkou specifických potravin uvedených v bodě 4.5) v závislosti na gastrointestinální toleranci.

4.3. Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- jakékoliv anemie jiného než sideropenického původu (například: megaloblastická anemie z nedostatku vitamínu B12);
- přebytek železa (například: hemochromatózy, chronické hemolýzy, časté transfuze);
- poruchy využívání železa (například sideroachrestická anemie, anemie při otravě olovem, talasemie).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění

Kontrola účinnosti je vhodná pouze po dobu 3 měsíců od počátku léčby: léčba má zahrnovat korekci anemie (Hb, MCV) a obnovu zásob železa (sérový ferritin, sérový transferinový receptor a koeficient saturace transferinu).

Hyposideremie provázená zánětlivými syndromy na léčbu železem nereaguje.

Léčba železem musí být pokud možno spojena s řešením příčiny onemocnění.

V případě aspirace tablet s obsahem železa může dojít k nekróze bronchiální sliznice, která může způsobit kašel, hemoptýzu, bronchostenózu a/nebo plicní infekci (a to i v případě, že k aspiraci došlo dny až měsíce před výskytem těchto symptomů). Starší pacienti a pacienti s obtížemi při polykání mají být léčeni tabletami s obsahem železa až po pečlivém individuálním zhodnocení rizika aspirace. Je třeba vzít v úvahu i alternativní lékové formy. V případě podezření na aspiraci musí pacient vyhledat lékařskou pomoc.

V odborné literatuře byly popsány případy gastrointestinální melanózy u starších pacientů s chronickým onemocněním ledvin, diabetem a/nebo hypertenzí, kteří byli léčeni několika léčivými přípravky pro toto onemocnění a zároveň suplementováni železem. Tato melanóza může být překážkou gastrointestinálního chirurgického zákroku, a proto je třeba ji vzít v úvahu v případě plánované operace.

S ohledem na toto riziko je vhodné předem upozornit chirurga na probíhající suplementaci železa (viz bod 4.8).

U pacientů užívajících tablety síranu železnatého byly hlášeny případy žaludečních vředů a erozivní gastritidy. V takovém případě se doporučuje přejít na jinou lékovou formu síranu železnatého a kyseliny listové (viz bod 4.8).

Opatření pro použití

Vzhledem k riziku vzniku ulcerace v ústech a zabarvení zubů se tablety mají polykat v celku a zapíjet vodou a nemají se cucat, žvýkat ani zadržovat v ústech.

Pomocné látky se známým účinkem

Tardyferon-Fol obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Železo

Nedoporučované kombinace

Soli železa (injekční forma)

Uvolňování železa z jeho komplexní formy a saturace transferinu mohou být doprovázeny lipotymií a nebo dokonce šokem.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

Bisfosfonáty

Dochází ke snížení resorpce bisfosfonátů z gastrointestinálního traktu tvorbou špatně absorbovatelných komplexů. Při souběžném užívání mají být tyto přípravky podávány s odstupem nejméně 2 hodiny.

Cykliny (perorální podání): tetracykliny a jejich deriváty

Ionty železa inhibují resorpci perorálně podaného tetracyklinu (tvorbou komplexů), je vhodné vyloučit podávání obou látek společně. Cykliny mají být podávány 2 hodiny před nebo 3 hodiny po podání železa.

Fluorochinolony

Dochází ke snížení resorpce fluorochinolonů z gastrointestinálního traktu tvorbou špatně absorbovatelných komplexů. Fluorochinolony mají být podávány 2 hodiny před nebo 3 hodiny po podání železa.

Methyldopa, levodopa, karbidopa

Dochází ke snížení biologické dostupnosti dopa derivátů. Mezi užíváním solí železa a dopa derivátů má být interval delší než 2 hodiny.

Penicilaminy

Dochází ke snížení resorpce penicilaminů z gastrointestinálního traktu tvorbou špatně absorbovatelných komplexů. Po ukončení léčby síranem železnatým je zvýšené riziko toxicity D-penicilaminu. Při souběžném užívání mají být tyto přípravky podávány s odstupem nejméně 2 hodiny.

Tyreoidální hormony/Thyroxin

Dochází ke snížení resorpce thyroxinu z gastrointestinálního traktu tvorbou špatně absorbovatelných komplexů, které má za následek hypotyroxinemii. Při souběžném užívání mají být tyto přípravky podávány s odstupem nejméně 2 hodin.

Vápník, zinek

Vápník a zinek snižují resorpci solí železa z gastrointestinálního traktu.

Soli železa snižují resorpci zinku s gastrointestinálního traktu.

Mezi užíváním těchto minerálů a solí železa má být odstup nejméně 2 hodiny.

Antacida: přípravky s obsahem vápníku, hliníku a hořčíku

Dochází ke snížení resorpce solí železa z gastrointestinálního traktu. Mezi užíváním těchto antacid a solí železa má být odstup nejméně 2 hodiny.

Kolestyramin

Dochází ke snížení resorpce solí železa z gastrointestinálního traktu. Železo má být podáváno 1 až 2 hodiny před nebo 4 až 6 hodin po podání kolestyraminu.

Resorpci železa snižují i další léčiva jako jsou antacida obsahující hydrogenuhličitan sodný, dále oxaláty, fytáty, dimerkaprol, cimetidin, omeprazol a deferoxamin.

Biktegravir

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce biktegraviru o dvě třetiny, pokud jsou oba přípravky podávány současně nalačno. Biktegravir má být podáván alespoň 2 hodiny před solemi železa nebo má být užíván společně s jídlem.

Inhibitory integrázy

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce inhibitorů integrázy. Oba přípravky mohou být užívány současně, pokud se užívají s jídlem, alternativně se mají inhibitory integrázy užívat 2 hodiny před nebo 6 hodin po užití železa.

Trientin

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce solí železa. Pokud se oba přípravky užívají souběžně, mezi užíváním obou přípravků má být interval alespoň 2 hodiny.

Entakapon

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce entakaponu a solí železa z důvodu tvorby špatně absorbovatelných komplexů. Pokud se oba přípravky užívají souběžně, mezi užíváním obou přípravků má být interval alespoň 2 hodiny.

Cefdinir

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce cefdiniru a může se objevit načervenalá stolice z důvodu tvorby neabsorbovatelného komplexu mezi železitými ionty a buď cefdinirem nebo jedním z jeho metabolitů.

Pokud se oba přípravky užívají souběžně, mezi užíváním obou přípravků má být interval alespoň 2 hodiny. Pacient má být sledován pro výskyt načervenalé barvy stolice.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu

Kyselina acetohydroxamová

Dochází ke snížení gastrointestinální absorpce kyseliny acetohydroxamové a solí železa.

Jiné formy interakce

Kyselina fytová (celozrnné obiloviny), polyfenoly (čaj, káva, červené víno), vápník (mléko, mléčné výrobky) a některé proteiny (vejce) významně inhibují vstřebávání železa. Interval mezi užíváním solí železa a konzumací těchto potravin má být alespoň 2 hodiny.

Jiné kombinace vyžadující zvláštní opatření při použití z důvodu obsahu kyseliny listové v přípravku

Antikonvulziva

Antikonvulziva (jako fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon) mohou způsobit nedostatek kyseliny listové. Užívání kyseliny listové spolu s antikonvulzivy může snížit koncentrace antikonvulziv v séru a ovlivnit jejich účinnost jako prevence před záchvaty. Doporučuje se klinické sledování, kontrola plazmatických koncentrací a v případě potřeby úprava dávkování antikonvulziva po dobu léčby kyselinou listovou a po jejím ukončení.

Antagonisté kyseliny listové

Antagonisté kyseliny listové (jako methotrexát nebo sulfasalazin) mohou snižovat sérové hladiny kyseliny listové.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné odpovídající studie u těhotných žen během prvního trimestru, které by umožnily posoudit riziko malformací. V literatuře ani po uvedení přípravku na trh však nebyly hlášeny žádné případy vrozených malformací. Pro druhý a třetí trimestr je k dispozici velké množství bibliografických údajů u těhotných žen (více než 1000 sledování), které neuvádí ani malformace ani fetotoxicitu/neonatální toxicitu. Údaje z klinických studií neukazují žádný vliv suplementace železa během těhotenství na porodní hmotnost, nedonošenost a novorozenecké úmrtí.

Tardyferon-Fol může být během těhotenství podáván, pokud je to klinicky nutné.

Kojení

Malé množství železa je běžně přítomno v mateřském mléce. Jeho koncentrace není významněji ovlivněna příjmem železa matkou. U doporučených dávek přípravku Tardyferon-Fol nejsou očekávány žádné účinky na novorozence/kojence.

Kyselina listová je přirozeně obsažena v mateřském mléce, kde je důležitým zdrojem příjmu pro kojené dítě.

Tardyferon-Fol může být užíván v období kojení.

Fertilita

Studie u zvířat neukazují žádný účinek na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tardyferon-Fol nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly pozorovány během sedmi klinických studií provedených na 1051 pacientech, z nichž 649 užívalo Tardyferon-Fol, a při hodnocení údajů získaných po uvedení přípravku na trh a literárních dat.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klasifikace tříd orgánových systémů dle MedDRA a podle frekvencí výskytu následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

TŘÍDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ (klasifikace MedDRA)	ČASTÉ	MÉNĚ ČASTÉ	NENÍ ZNÁMO
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita, anafylaktické reakce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		otok hrtanu	pulmonální nekróza *, pulmonální granulom *, bronchostenóza *, léze v hltanu *
Gastrointestinální poruchy	zácpa, průjem, nadýmání, bolest břicha, změna barvy stolice, nauzea	abnormální stolice, dyspepsie, zvracení, gastritida	léze v jícnu *, vředy v jícnu *, změna zbarvení zubů **, ulcerace v ústech**, , gastrointestinální melanóza (viz bod 4.4), žaludeční vřed (viz bod 4.4), erozivní gastritida (viz bod 4.4).
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus, erytematózní vyrážka	angioedém, urtikárie, alergická dermatitida.

* Všichni pacienti, zejména však starší pacienti a pacienti s poruchou polykání, mohou být v případě aspirace tablet s obsahem železa ohroženi také vznikem lézí v jícnu nebo v hrdle, bronchiálním granulomem a/nebo bronchiální nekrózou, která může vést až k bronchostenóze (viz bod 4.4).

** Změna zbarvení zubů a ulcerace v ústech: V souvislosti s nesprávným podáváním, pokud se tablety žvýkají, cucají nebo zadržují v ústech. Starší pacienti a pacienti s poruchou polykání mohou být v případě nesprávného podávání ohroženi také vznikem lézí v jícnu nebo bronchiální nekrózou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky

na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování, zejména u dětí. Riziko toxicity železa začíná od dávky 20 mg elementárního železa na kg tělesné hmotnosti, ale je vyšší od dávky 60 mg elementárního železa na kg tělesné hmotnosti.

Symptomy

Intoxikace železem probíhá v 5 klinických fázích:

- gastrointestinální fáze (6 hodin po požití), zahrnuje gastrointestinální podráždění – ve většině případů v kombinaci s bolestí břicha – nauzeu, zvracení, průjem a krvácení (hemateméza, meléna), z kterého se může vyvinout i nekróza.
- klidová fáze (dormance, 6 až 12 hodin po požití) bez klinických příznaků, se zlepšením nebo vymizením gastrointestinálních příznaků.
- systémová fáze (12 až 48 hodin po požití) s nástupem aniontové metabolické acidózy, koagulopatie a hemodynamické nestability (hypovolémie, hypotenze) s hypoperfuzí orgánů (akutní selhání ledvin, letargie a kóma často s křečemi), která může přejít v šok.
- hepatotoxická fáze, která se může zahrnovat příznaky od zvýšených aminotransferáz až po koagulopatii a jaterní encefalopatii.
- po určité době po intoxikaci (2 až 4 týdny po požití) jsou možné gastrointestinální stenózy v důsledku hojení gastrointestinálních poškození. Proto se doporučuje sledování varovných příznaků.

Diagnóza je primárně založena na klinických příznacích a je prokázána zvýšením hladiny železa v séru (přibližně 2 až 9 hodin po expozici) a RTG vyšetřením břicha (k prokázání přítomnosti tablet železa).

První pomoc

Léčba musí být zahájena co nejdříve:

- Symptomatická léčba: vyžaduje se pečlivé sledování pacienta. Šok, dehydratace a acidobazické abnormality se léčí podle standardní praxe v nemocnici (udržování respirace a krevního oběhu, rovnováha tekutin a elektrolytů, tvorba moči).
- Gastrointestinální dekontaminace: má být provedena pouze v určitých situacích a pouze v nemocnici. Nemá být využívána rutinně. Gastrickou laváž je možné provést v případě požití velkého množství tablet železa a pouze v případě, že k požití došlo před méně než 1 hodinou. V případě požití velkého množství tablet železa viditelných na RTG snímku je možná celková střevní laváž roztokem makrogolu. Ta má být prováděna do té doby, než odchází pouze transparentní výplach.
- Chelatační léčba: v závislosti na koncentracích železa v séru a závažnosti nebo přetrvávání příznaků může být v případě těžké intoxikace doporučeno použití chelatačního činidla. Referenční terapií je deferoxamin. Další informace naleznete v SmPC deferoxaminu.

Dimerkaprol je při intoxikacích železem kontraindikován.

Poznámka: Množství kyseliny listové obsažené v přípravku nevyvolává nebezpečí předávkování kyselinou listovou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, železo v kombinaci s kyselinou listovou
ATC kód: B03AD03

V období těhotenství, šestinedělí a kojení je potřeba železa a kyseliny listové vyšší. U vysokého počtu žen v těchto obdobích může vést jejich nedostatek k anemickým stavům. Tyto stavy nedostatku železa lze napravit nebo jim zabránit podáváním přípravků s obsahem železa a kyseliny listové.

Železo

Železo je základní minerální živina, která má klíčovou fyziologickou roli a je vyžadována pro řadu funkcí, jako je transport kyslíku, produkce ATP, syntéza DNA a transport elektronů.

Mechanismus účinku

Železo je složkou hemoglobinu a je rovněž nezbytné pro erytropoézu.

Farmakodynamický účinek

Železo se liší od dalších minerálů, protože neexistuje žádný fyziologický mechanismus pro vylučování železa a jeho rovnováha v lidském těle je regulována pouze absorpcí. Vychytávání síranu železnatého (FeSO_4) je usnadněno transportérem DMT1 (Divalent proton-coupled Metal iron Transporter) v proximálním tenkém střevě (duodenum a proximální jejunum).

Absorpční kapacita anemických pacientů může být mnohonásobná oproti zdravým jedincům, přičemž absorpční plochy jsou značně distálně rozšířené. Absorpční proces je citlivý na různé dietní a jiné faktory, které mohou být překážkou absorpčního procesu, což vede k nedostatečné absorpci a následnému nedostatku železa.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie ukázaly, že pro hematologickou odezvu (úpravu Hb) a úpravu rezerv železa (normalizaci feritinu) je dostačující perorální podání síranu železnatého.

Konkrétní farmaceutická formulace přípravku Tardyferon-Fol (síran železnatý) umožňuje léčit anemii z nedostatku železa a působit jako prevence nedostatku železa a kyseliny listové v průběhu těhotenství.

Díky začlenění polymerického komplexu do jádra přípravku Tardyferon-Fol je uvolňování iontů Fe^{2+} zpomalené, čímž je po užití přípravku zabráněno počáteční zvýšené koncentraci železa. To umožňuje snížit procento nežádoucích účinků a usnadnit přizpůsobení pacienta. Zpomalené uvolňování železa rovněž umožňuje, že jsou ionty Fe^{2+} přítomny i v distálních částech střeva. Tyto jsou, díky adaptačnímu procesu, schopny absorbovat železo, zatímco v případě saturace železem zůstává střevní absorpce prakticky omezena na vyšší části střeva.

Stejně jako v případech ostatních přípravků obsahujících železo, nemá Tardyferon-Fol žádný vliv na erytropoézu ani na ne-sideropenické anémie.

Kyselina listová

Mechanismus účinku

Kyselina listová funguje jako koenzym v několika jednotlivých transferech uhlíku, vedoucích k biosyntéze purinových nukleotidů a kyseliny deoxythymidylové nezbytných pro syntézu DNA a RNA. Obecně platí, že rychle rostoucí a dělící se buňky vyžadují dostatečný přísun kyseliny listové: tkáň nervové soustavy, hladké svalstvo a erytrocyty.

Farmakodynamický účinek

Člověk nemůže kyselinu listovou syntetizovat, a proto ji musí nutně získávat z potravy. Kyselina listová má podstatně vyšší biologickou dostupnost než přírodní foláty, pokud je rychle absorbována ve střevě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie ukázaly, že pro hematologickou odezvu (úpravu Hb) a udržení hladiny kyseliny listové je dostačující perorální podání síranu železnatého v kombinaci s kyselinou listovou.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Železo

Absorpce

Perorálně podané rozpustné železo, které je obsaženo v přípravku Tardyferon-Fol je absorbováno především v duodenu a proximálním jejunu.

Absorpce železa závisí na velikosti zásoby železa v organismu pacienta. Absorpce se zvyšuje v případě nedostatečných zásob železa a snižuje v případě, že zásoby železa jsou dostatečné. Je-li Tardyferon-Fol podán těsně před jídlem nebo při něm, je absorpce železa, měřená sérovým obsahem železa vyšší, než u přípravku s okamžitým uvolňováním železa. Kombinace síranu železnatého a pomocných látek umožňuje postupné a kontinuální uvolňování železa.

Jsou-li denně podány dvě tablety s řízeným uvolňováním přípravku Tardyferon-Fol (odpovídá 160 mg Fe^{2+}) anemickým osobám a osobám s nulovými zásobami železa (sérový feritin 10 g/dl), postupně se zvýší sérová koncentrace železa a po 4 hodinách dosáhne maximálních hodnot.

Pro zhodnocení biologické dostupnosti je nutné zjistit množství železa, které se naváže na hemoglobin pocházející z perorálně podaného železa ve formě přípravku Tardyferon-Fol. Díky radioaktivně značenému Fe (^{54}Fe) obsaženému v přípravku Tardyferon-Fol bylo zjištěno, že tato frakce představuje v terapeutických podmínkách 25 %, což je maximální teoreticky možná hodnota.

Absorpce železa je v přímé úměrnosti ke stupni sideropenie. Při nízkých hodnotách hemoglobinu a slabém doplňování zásob železa dosáhne nejvyšší hodnoty a postupně se snižuje až k normálu. Absorpce železa nemůže překročit maximální kapacitu transportních proteinů ani při podávání vysokých dávek železa.

Současná konzumace určitých potravin nebo souběžná léčba specifickými léčivými přípravky může absorpci ovlivnit (viz bod 4.5).

Distribuce

V krvi jsou ionty železa vázány na transferin a takto navázané v komplexu jsou transportovány na místa jejich využití. V játrech, slezině, kostní dřeni a erytrocytech je železo ukládáno ve formě feritinu. Železo je transportováno krevním řečištěm prostřednictvím transferinu zejména do kostní dřeni, kde se naváže na hemoglobin.

Biotransformace

Železo je kovový iont, není metabolizováno v játrech.

Eliminace

Pro vylučování železa neexistuje žádný aktivní mechanismus.

Průměrná hodnota vylučování železa u zdravých jedinců je přibližně 0,8 – 1 mg/den.

Hlavními cestami eliminace jsou gastrointestinální trakt (deskvamace enterocytů, rozpad hemu následkem extravazace erytrocytů), urogenitální trakt a kůže.

Strávené železo je eliminováno zejména stolicí.

Kyselina listová

Absorpce

Kyselina listová je velmi rychle absorbována z gastrointestinálního traktu, zejména z proximální části tenkého střeva. Kyselina listová je resorbována velmi rychle. Po podání jedné tablety s řízeným uvolňováním přípravku Tardyferon-Fol je po 99 minutách dosaženo plazmatického vrcholu kyseliny listové $43,7 \pm 25,6$ ng/ml a v případě 2 tablet je hodnota dvojnásobná.

Distribuce

Foláty jsou distribuovány do celého těla. Primárním místem ukládání folátů jsou játra; jsou také aktivně koncentrovány v mozkomíšním moku.

Železo i kyselina listová prostupují přes placentární bariéru a v malých množstvích přecházejí do mateřského mléka.

Biotransformace

Foláty jsou v plazmě a v játrech transformovány v metabolicky aktivní 5-methyltetrahydrofolát (5 MTHF). Metabolity folátů vstupují do enterohepatální cirkulace.

Eliminace

Metabolity folátů jsou vylučovány močí a nadbytečné tělem nespotřebované množství kyseliny listové se vylučuje močí v nezměněné formě.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka při podávání doporučených dávek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety: Disperze metakrylátového kopolyméru RS 30%, disperze metakrylátového kopolyméru RL 30%, maltodextrin, triethyl-citrát, mastek, glycerol-dibehenát, mikrokrytalická celulósa.

Potahová vrstva tablety: oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, potahová soustava Sepifilm 010 bezbarvá (obsahuje hypromelosu, mikrokrytalickou celulosu a kyselinu stearovou), triethyl-citrát.

6.2. Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC blistr, krabička.

Velikost balení: 30 a 100 tablet s řízeným uvolňováním.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

12/135/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 08. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 10. 2024