

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eryfer® 100 mg Hartkapseln
Eisen(II)-sulfat (entsprechend 100 mg Eisen(II)-Ionen).

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 304 mg Eisen(II)-sulfat (entsprechend 100 mg Eisen-(II)-Ionen).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Eisenmangelzuständen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren nehmen täglich 1 Hartkapsel morgens vor oder nach der Mahlzeit ein.

Kinder und Jugendliche

Die Eryfer 100 Hartkapseln sind für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren ungeeignet, da die Dosisstärke der Kapseln für das Körpergewicht zu hoch ist und die Kapseln nicht in kleinere Dosen geteilt werden können.

Art der Anwendung

Die Eryfer 100 Hartkapseln dürfen nicht gelutscht, zerkaut oder länger im Mund gelassen werden, sondern sind ungeöffnet und unzerkaut mit Wasser zu schlucken. Je nach gastrointestinaler Verträglichkeit sind die Hartkapseln vor oder zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Bei Kindern und Erwachsenen richtet sich die Gesamtbehandlungsdauer mit einer Tagesdosis von 1 Hartkapsel Eryfer 100 nach dem Verhalten von Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, Serumeisen und Eisenbindungskapazität.

Nach Normalisierung des Hämoglobinwertes sollte die orale Eisentherapie fortgeführt werden, bis die Körpereisenspeicher wieder aufgefüllt sind. Das kann - abhängig von den individuellen Gegebenheiten - 3 bis 6 Monate, in Einzelfällen sogar noch länger, dauern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Eisenunverträglichkeit
- Eisenverwertungsstörungen wie sideroachrestische Anämie, Thalassämie und Bleianämie
- Eisenüberladungen (chronische Hämolysen, Hämochromatosen)

- Alle Formen der Blutarmut, die nicht auf einem Eisenmangel beruhen (Tumor- und Infektanämie)
- megaloblastäre Anämie (z. B. perniziöse Anämie und durch Folsäuremangel verursachte megaloblastäre Anämie)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit bestehenden gastrointestinalen Erkrankungen, wie Entzündungen, Geschwüren der Magen- und Darmschleimhaut, Darmstenosen oder Divertikeln geboten. Hier sollte der Nutzen der Behandlung sorgfältig gegen das Risiko einer Verschlimmerung der Symptome abgewogen werden.

Eisenablagerungen im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen, Ösophagus) sind häufig mit Störungen der Schleimhäute verbunden. So wurden Fälle von Eisen-induzierten ösophagealen Erosionen und Ulzerationen beschrieben, als deren Ursache eine lokale Eisensättigung assoziiert mit der Bildung von Radikalen, angesehen wird. Inwieweit eine Eisen-Supplementation ursächlich ist oder verschlimmernd wirkt, ist derzeit offen.

In Einzelfällen wurde von Sodbrennen (Reflux) nach Eisen-Supplementation berichtet. Gastroösophagealer Reflux gilt in diesem Zusammenhang als wichtige Ursache für pathologische Veränderungen im Ösophagus.

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden Hinweise auf Eisen-abhängige lebertoxische Wirkungen gefunden.

Insbesondere bei älteren Patienten, die einen Eisenmangel bzw. eine Anämie aufweisen, sollte sorgfältig nach der Ursache des Eisenmangels bzw. der Blutungsquelle gesucht werden, bevor eine Behandlung mit Eryfer 100 begonnen wird.

Dunkelfärbungen des Stuhls, denen aber keine okulte Magen-Darm-Blutungen zugrunde liegen, treten häufig nach Einnahme von Eisenpräparaten auf, sind allerdings ein unbedenkliches Phänomen.

Um das Risiko einer möglichen Eisenüberdosierung zu vermeiden, ist besondere Vorsicht geboten, falls diätetische oder andere Eisensalz-Ergänzungen verwendet werden.

Aufgrund des Risikos von Mundulzera und Zahnverfärbungen dürfen die Hartkapseln nicht gelutscht, gekaut oder länger im Mund gelassen werden, sondern sind unzerkaut mit Wasser zu schlucken.

Die Aspiration von Eisensulfat-haltigen Tabletten kann eine Nekrose der Bronchialschleimhaut verursachen, die zu Husten, Hämoptoe, Bronchostenose und/oder pulmonaler Infektion führen kann (selbst wenn die Aspiration Tage bis Monate vor Auftreten der Symptome erfolgte). Ältere Patienten und Patienten mit Schluckbeschwerden sollten daher nur nach sorgfältiger Abwägung des persönlichen Risikos für eine Aspiration mit Eisensulfat-haltigen Tabletten behandelt werden. Die Anwendung alternativer Arzneiformen sollte erwogen werden. Bei Verdacht auf eine Aspiration sollte der Patient medizinische Hilfe aufsuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Eisensalze vermindern die Resorption von Tetracyklinen, Penicillamin, oralen Goldverbindungen, Levodopa, Methyldopa und L-Thyroxin. Die Einnahme des Tetracyclin-Antibiotikums Doxycyclin sollte vermieden werden.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Eisensalzen mit Chinolon-Antibiotika (z. B. Ciprofloxazin, Levofloxazin, Norfloxazin, Ofloxazin) wird die Resorption dieser Antibiotika vermindert.

- Protonenpumpenhemmer können die Resorption von oralem Eisen reduzieren. Daher kann eine Dosisanpassung oder der Austausch durch ein intravenös verabreichtes eisenhaltiges Arzneimittel erforderlich sein. Es liegen keine Daten aus klinischen Studien vor.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Eisen mit Colestyramin, Mitteln gegen Magenübersäuerung (Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} -haltige Antazida) sowie Calcium- und Magnesium-Ergänzungspräparaten wird sowohl deren Aufnahme als auch die Aufnahme von Eisen vermindert.
- Eine schleimhautreizende Wirkung im Magen-Darm-Trakt kann durch orale Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika (z. B. Salicylaten und Phenylbutazon) verstärkt werden.
- Die gleichzeitige Verabreichung von intravenösen Eisenpräparaten zusammen mit oralen Darreichungsformen von Eisen kann eine Hypotonie oder auch einen Kollaps auf Grund der zu schnellen Eisen-Freisetzung und Sättigung des Transferrins hervorrufen. Eine kombinierte Einnahme oraler und parenteraler Eisenpräparate ist daher zu vermeiden; das Gleiche gilt auch für Blutübertragungen.
- Eisenbindende Substanzen wie Phosphate, Phytate, Oxalate sowie Kaffee, Tee, Milch oder Alkoholika hemmen die Eisenresorption.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Eisen mit Bisphosphonaten wird sowohl die Resorption von Eisen als auch die Resorption der Bisphosphonate vermindert.

Zwischen der Einnahme der genannten Arzneimittel und Eryfer 100 sollte mindestens ein Abstand von 2-3 Stunden liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine kontrollierten Studien zu einer Anwendung von Eryfer 100 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. Höhere Dosen werden aufgrund des Risikos, gastrointestinale Störungen auszulösen, nicht empfohlen. Schädigungen der Feten und Aborte wurden bei Eisenintoxikationen beobachtet.

Eine Behandlung mit Eryfer 100 sollte daher nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

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

Stillzeit:

Eryfer 100 sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verordnet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eryfer 100 hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1 / 10$)
Häufig	($\geq 1 / 100$ bis $< 1 / 10$)
Gelegentlich	($\geq 1 / 1.000$ bis $< 1 / 100$)
Selten	($\geq 1 / 10.000$ bis $< 1 / 1.000$)

Sehr selten (< 1 / 10.000)
 Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	gastrointestinale Beschwerden, Diarrhöen, Obstipationen, Sodbrennen, Nausea Die Häufigkeit nimmt mit steigender Dosierung zu.
Gelegentlich	Appetitlosigkeit, Magendruck
Selten	Brechreiz und Erbrechen, Reversible Verfärbung des Zahnbereiches
Nicht bekannt	ösophageale Erosionen und Ulzerationen, Schluckbeschwerden, Abdominale Beschwerden, Mundulzera*
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	allergische Reaktionen, z. B. als Erythem, Pruritus, Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. als Hauterscheinungen, Exanthem, Hautausschlag und Urtikaria
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Bronchostenose (siehe Abschnitt 4.4)

* im Zusammenhang mit einer nicht ordnungsgemäßen Verabreichung, wenn die Hartkapseln gekaut, gelutscht oder länger im Mund gelassen werden. Bei älteren Patienten oder Patienten mit Schluckbeschwerden besteht zudem das Risiko von ösophagealen Läsionen oder bronchialer Nekrose, wenn die Hartkapseln falsch eingenommen werden.

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.

Eine während der Behandlung mit Eryfer 100 auftretende Dunkelfärbung des Stuhls ist auf den Gehalt an Eisen zurückzuführen und unbedenklich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Beim Menschen gelten Eisendosen ab 20 mg Fe^{2+} / kg KG potentiell als toxisch und sind überwachungsbedürftig. Die durchschnittliche letale Eisendosis beim Menschen liegt bei 200 – 300 mg Fe^{2+} / kg KG.

Bei Kleinkindern sind bereits bei Gesamtdosen ab 300 mg Fe^{2+} tödliche Vergiftungen beschrieben worden.

Symptome einer Überdosierung

Akute Eisenintoxikationen erfolgen bei Erwachsenen zumeist aus suizidaler Absicht.

Häufiger sind akzidentelle Eisenvergiftungen bei Kindern.

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 schweren Organdysfunktionen kommen, die hauptsächlich Leber, Herz und Gehirn betreffen können. Es kann zu einem plötzlichen Einsetzen von Schockzuständen, metabolischer Azidose, Hepatotoxizität mit Ikterus, hepatischer Nekrose bis hin zu Leberversagen, Hypoglykämie, Atemlähmung, Krämpfen, 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 Giftentfernung.

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 des Deferoxamin an der Höhe des Serumeisenspiegels orientiert, sollten mehrfach Blutentnahmen unter Kontrolle der Eisenspiegel und der übrigen Serumwerte durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antianämikum

ATC-Code: B03AA07

Der therapeutische Effekt von Eryfer 100 besteht in der schnellen Anhebung des Hb-Wertes und in der Auffüllung des Depoteisens. Mit Eryfer 100 wird eine durch Sideropenie beeinträchtigte Erythropoese nachweislich verbessert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eryfer 100 gehört aufgrund seiner galenischen Zubereitung zu den sogenannten quick-release Präparaten. Aus Eryfer 100 wird das Eisen(II)-sulfat durch Natriumhydrogencarbonat in Verbindung mit Ascorbinsäure als Antioxidans und der Einnahme flüssigkeit 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 100 in den oberen Dünndarmabschnitten direkt zur Resorption verfügbar, wodurch gute Voraussetzungen für eine optimale Absorption geschaffen sind. Radiometrisch abgesicherte Ganzkörpermessungen sowie Serumeisenspiegelbestimmungen dokumentieren die hohen Resorptionsquoten von

Eryfer 100, die sich nach dem Grad des Eisenmangels richten. Bei manifestem Eisenmangel mit einer Hb-Konzentration von weniger als 12 g/100 ml liegt die mittlere Resorptionsrate von Eryfer 100 bei 25 %. Liegt der Hb-Wert zwischen 12 g/100 ml und weniger als 15 g/100 ml, so reduziert sich die mittlere Resorptionsrate auf 17 %. Bei einem Depoteisenmangel mit normalen Hb-Werten über 15 g/100 ml ergibt sich für Eryfer 100 eine mittlere Resorptionsrate von 12 %. Mit Eryfer 100 wird im Durchschnitt eine initiale tägliche Hb-Regeneration von 0,26 g/100 ml erreicht (Ausgangswert: Hb = 7,7).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei einmaliger bzw. wiederholter Verabreichung ergaben keine Informationen, welche nicht schon in anderen Punkten der Fachinformation/SPC erwähnt werden.

Es gibt keine Hinweise einer potentiellen Mutagenität von Eisen bei Säugetierzellen *in vivo*. Es liegen keine Langzeitstudien zum tumor erzeugenden Potential vor. Es liegen keine, dem heutigen Standard entsprechend durchgeführten tierexperimentellen Studien mit Eryfer 100 bezüglich möglicher Wirkungen von Eisensalzen auf die Fertilität, embryofetale und postnatale Entwicklung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ascorbinsäure, Natriumhydrogencarbonat, Talkum, Palmitoylascorbinsäure (Ph. Eur.), Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Wasser, Farbstoffe: Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisenoxidhydrat H₂O (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Die Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 100 Tage.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Glasflasche zu 20 Hartkapseln

Packung mit 1 Glasflasche zu 50 Hartkapseln

Packung mit 1 Glasflasche zu 100 Hartkapseln

Klinikpackung mit 20 Glasflaschen zu 60 Hartkapseln

Klinikpackung mit 5 Glasflaschen zu 60 Hartkapseln

Es befinden sich unter Umständen nicht alle Packungsgrößen im Handel.

6.6 Sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Glas ist nach Entnahme der Hartkapsel sofort wieder zu verschließen. Es sollte an einem trockenen, kühlen Ort aufbewahrt werden.

Eryfer 100 ist mit einem kindergesicherten Verschluss versehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Telefon: 03834/8539-0
Telefax: 03834/8539-119
E-Mail: info@cheplapharm.com

- 8. **ZULASSUNGSNUMMER**
6626099.00.00
- 9. **DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**
Datum der Erteilung der Zulassung: 26.06.1978
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.09.2003
- 10. **STAND DER INFORMATION**
September 2018
- 11. **VERKAUFSABGRENZUNG**
Apothekenpflichtig