

## **FERRO-GRADUMET®**

### **Zusammensetzung**

#### *Wirkstoffe*

Wirkstoff: Eisen (II) als getrocknetes Eisen(II)-Sulfat.

#### *Hilfsstoffe*

1 Retardtablette enthält: Methylmethacrylat-Methylacrylat-Copolymer, Lactose-Monohydrat (19.4 mg), Povidon K30, Magnesiumstearat, Titandioxid (E 171), Hypromellose, Ethylcellulose, Triethylcitrat, Sorbitanmonooleat, natives Rizinusöl, Saccharin-Natrium (enthält 0,01 mg Natrium) und Erythrosin (E 127).

### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

1 Retardtablette enthält:

105 mg Eisen (II) in Form von Eisen (II)-Sulfat

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Hypochrome Eisenmangelanämie, latenter Eisenmangel (ohne Anämie).

Der Eisenmangel und sein Ausmass müssen diagnostisch gesichert und durch geeignete Laboranalysen bestätigt sein. Die Ursache muss nach Möglichkeit beseitigt werden.

### **Dosierung/Anwendung**

#### *Dosierung*

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und über 40 kg KG

1 oder 2 Tabletten täglich vor dem Frühstück, je nach Schweregrad der Anämie. Die Tabletten sollen unzerkaut geschluckt werden.

Als Therapiekontrolle kann ein Hämoglobinanstieg von 2–3 g/dl innert 3 Wochen dienen. Zur Auffüllung der Eisendepots des Körpers ist die Therapie auch nach Normalisierung der Hämoglobinwerte noch weiterzuführen (bis zu ca. 3 Monaten), sie sollte jedoch 6 Monate nicht überschreiten.

#### *Anwendung:*

Die Tabletten sollten nicht gelutscht, gekaut oder im Mund gehalten werden, sondern im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Die Tabletten sollten vor oder zu den Mahlzeiten eingenommen werden, je nach gastrointestinaler Verträglichkeit.

### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegen einen Inhaltsstoff gemäss Zusammensetzung.

Jegliche Anämie ohne gesicherten Eisenmangel (z.B. megaloblastische Anämie infolge Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel).

Eisenkumulation (Hämochromatosen, chronische Hämolysen; bei häufigen Bluttransfusionen).

Eisenverwertungsstörungen (sideroachrestische Anämie, Bleianämie, Thalassämie).

Begründete Unverträglichkeit (z.B. bei schweren entzündlichen Veränderungen des Magen-Darm-Traktes, bei Divertikeln des Magen-Darm-Traktes und intestinaler Obstruktion).

Schwere Leber- und Nierenerkrankungen.

Die gleichzeitige Verabreichung von parenteralen und oralen Eisenpräparaten ist kontraindiziert.

Ferro-Gradumet Retardtabletten sind aufgrund ihrer Eisendosis bei Kindern unter 12 Jahren und unter 40 kg KG kontraindiziert.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Bei Patienten mit Gastritis, Magen- oder Darmgeschwüren, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollten peroral zu verabreichende Eisenpräparate nur mit Vorsicht angewendet werden.

Wegen der Gefahr von Mundgeschwüren und Zahnverfärbungen sollten diese Tabletten nicht gelutscht, gekaut oder im Mund gehalten, sondern im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Die Aspiration von Eisensulfattabletten in die Atemwege kann zu einer Nekrose der Bronchialschleimhaut führen, die Husten, Hämoptysen, Bronchialstenosen und/oder Lungeninfektionen verursachen kann (auch wenn die Aspiration Tage und Monate vor dem Auftreten dieser Symptome erfolgte). Ältere Patienten und Patienten mit Schluckbeschwerden sollten nur nach sorgfältiger Abschätzung ihres individuellen Aspirationsrisikos mit Eisensulfat-Tabletten behandelt werden. Die Verwendung anderer Formulierungen sollte in Betracht gezogen werden. Bei Verdacht auf Aspiration sollten die Patienten einen Arzt aufsuchen. Die Überwachung der Wirksamkeit ist nach 3 Monaten der Behandlung sinnvoll und sollte die Korrektur der Anämie (Hb, GMV) und die Wiederherstellung der Eisenspeicher (Serumeisen und Siderophilin-Sättigung) umfassen.

Bei verzögerter Magenentleerung und Pylorusstenose sind flüssige Eisenpräparate festen vorzuziehen.

Vorsicht bei chronischem Alkoholabusus, der über eine Erhöhung der Eisenresorption zu einer Eisenüberladung führen kann. Sollte der Therapieerfolg (Anstieg des Hämoglobins um etwa 0,1 g/dl Blut/Tag und um etwa 2–3 g/dl nach 3 Wochen) ausbleiben, müssen die Compliance des Patienten und die Diagnose «Eisenmangel» überprüft und ein weiterbestehender Blutverlust (z.B. Morbus Osler) ausgeschlossen werden.

Bei Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel kann die zusätzliche parenterale Verabreichung von Cyanocobalamin erforderlich werden.

Bei Vorliegen von hämolytischer Anämie, chronischer Infektion, antikonvulsiver Therapie oder Alkoholismus kann sich die zusätzliche Gabe von Folsäure als notwendig erweisen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

### Interaktionen

#### *Eisen*

Die gleichzeitige Verabreichung gewisser Antazida (z.B. auf Basis von Kalziumkarbonat und Magnesiumsilikat) beeinträchtigt die Eisenresorption im Darm durch Bildung schwerlöslicher Komplexe. Deshalb sollten peroral verabreichte Eisenpräparate nicht innerhalb einer Stunde vor oder zwei Stunden nach Einnahme eines Antazidums eingenommen werden.

Tetrazykline bilden mit Eisen ebenfalls schwerlösliche Verbindungen, wodurch die Resorption sowohl von Eisen als auch von Tetrazyklinen herabgesetzt wird. Müssen beide Arzneimittel eingenommen werden, sollten Tetrazykline drei Stunden nach oder zwei Stunden vor dem Eisenpräparat verabreicht werden.

Auch Colestyramin beeinträchtigt die Eisenresorption im Darm.

Während einer Eisentherapie wird die Resorption von Penicillamin, Goldverbindungen und von mit der Nahrung zugeführten Phosphaten herabgesetzt. Müssen während einer Eisentherapie zusätzlich Penicillaminpräparate eingenommen werden, sollte die Einnahme beider Präparate mindestens zwei Stunden auseinanderliegen.

Eine gleichzeitige Einnahme von peroral verabreichten Eisenpräparaten mit oralen Chinolonen (z.B. Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin) kann zu einer verminderten oralen Absorption und damit zu niedrigeren Serum- und Urinkonzentrationen der Chinolone führen. Peroral verabreichte Eisenpräparate sollten deshalb nicht zusammen mit oder innerhalb von zwei Stunden nach der Einnahme von oralen Chinolonpräparaten eingenommen werden.

Bei Einnahme von peroral verabreichten Eisenpräparaten wird die Resorption von Thyroxin durch Eisen gehemmt, wodurch das Behandlungsergebnis beeinflusst werden kann. In vitro bilden Thyroxin und Eisen unlösliche Komplexe. Der Abstand bei der Einnahme der beiden Präparate sollte mindestens 2 Stunden betragen.

Die gleichzeitige perorale Verabreichung von Eisenpräparaten und von Salicylaten, Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon kann durch die schleimhautreizende Wirkung im Magen-Darm-Trakt zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung führen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Chloramphenicol kann das Ansprechen auf eine Eisentherapie verzögert sein.

Gleichzeitig aufgenommene Nahrungs- und Genussmittel mit einem hohen Gehalt an Phytaten (gewisse Gemüse, Zerealien), Phosphaten (z.B. Eier) und Gerbsäuren (insbesondere schwarzer Tee oder Kaffee) verringern die Eisenresorption. Peroral verabreichte Eisenpräparate sollten deshalb nicht

innerhalb einer Stunde vor oder zwei Stunden nach Einnahme solcher Nahrungs- und Genussmittel eingenommen werden.

Fisch und Nahrungsmittel mit einem hohen Gehalt an Ascorbinsäure und Fruchtsäure fördern die Eisenresorption.

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

Obwohl für Ferro-Gradumet weder kontrollierte Studien bei Tieren noch bei schwangeren Frauen verfügbar sind, erscheint die Möglichkeit einer Schädigung des Foetus als wenig wahrscheinlich. Es ist nichts darüber bekannt, wieviel Eisen durch Ferro-Gradumet in die Muttermilch übertritt und ob die Verabreichung an die Mutter beim gestillten Kind unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann. Die Möglichkeit solcher Wirkungen erscheint jedoch als wenig wahrscheinlich.

Ferro-Gradumet darf während Schwangerschaft und Stillzeit nach Verordnung des Arztes oder der Ärztin eingenommen werden (vgl. Kapitel «Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten»).

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Keine Auswirkungen bekannt.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird gemäss des folgenden Klassifikationssystems angegeben: *Sehr häufig* (>1/10); *Häufig* (>1/100 bis <1/10); *Gelegentlich* (>1/1'000 bis <1/100); *Selten* (>1/10'000 bis <1/1'000); *Sehr selten* (<1/10'000); „nicht bekannt“ (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich Appetitlosigkeit und Magen-Darmstörungen (Nausea, Magenkrämpfe, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Dunkelfärbung des Stuhls).

Auf Kosten der Resorptionsrate kann die Verträglichkeit falls nötig durch Gabe zu den Mahlzeiten verbessert werden (siehe auch unter «Eigenschaften/Wirkungen», «Absorption» und «Interaktionen»).

In sehr seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von Ferro-Gradumet die Perforation eines Duodenal- bzw. Jejunaldivertikels beobachtet.

Häufigkeit nicht bekannt:

Mundulzera \*

*\* im Zusammenhang mit einer nicht ordnungsgemässen Verabreichung, wenn die Tabletten 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 Tabletten falsch eingenommen werden.*

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Häufigkeit nicht bekannt: Über vereinzelte Fälle von allergischen Reaktionen wie Hautausschläge bis hin zu Anaphylaxie wurde berichtet.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### Überdosierung

#### *Akute Überdosierung*

Die Anzeichen einer Vergiftung können infolge der verzögerten Freigabe des Eisensulfates verspätet festgestellt werden.

Die toxischen Wirkungen einer akuten Eisenvergiftung resultieren aus einer Kombination der korrodierenden Effekte auf die gastrointestinale Mukosa und der metabolischen und hämodynamischen Effekte, welche durch die überschüssigen Eisenionen verursacht werden.

Bei einer akuten Eisenvergiftung treten zuerst (etwa ½–2 Stunden nach der Einnahme) infolge einer hämorrhagischen Gastroenteritis Übelkeit, heftiges Erbrechen, starke abdominale Schmerzen, Diarrhoe und, nach einer Latenzzeit, Tachycardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe und Zyanose auf. In schweren Fällen kommt es, eventuell nach einer scheinbaren Besserung während 24–28 Stunden, durch Übertritt grösserer Eisenmengen ins Blut zu Krämpfen, Lähmungen, toxischer Hepatitis, Niereninsuffizienz, metabolischer Azidose und Cheyne-Stokes-Atmung, Lungenödem, Kreislaufkollaps, Koma und Tod.

Die Einnahme von mehr als 40–70 mg Elementareisen/kg Körpergewicht (= 2,4–4,2 g bei einer Person mit 60 kg Körpergewicht) kann bereits schwere Vergiftungen verursachen.

Bei Kleinkindern kann eine Gesamtdosis von etwa 0,5 g Eisen bereits zu einem lebensbedrohlichen Zustand und eine solche von 1–2 g zum Tode führen. Erfahrungsgemäss wurden in fatalen Fällen meist Mengen von 2–10 g eingenommen.

Als Spätfolge einer akuten Eisenintoxikation können 2–6 Wochen nach der Überdosierung Darmverschluss, Pylorusstenose und schwere Vernarbungen der Magenschleimhaut auftreten.

Im Falle einer Überdosierung soll die Elimination der eingenommenen Tabletten durch Auslösung von Erbrechen und, falls nötig, durch eine nachfolgende Magenspülung beschleunigt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Auslösung von Erbrechen bei einer bereits geschädigten Magenwand mit dem Risiko einer Magenperforation verbunden ist. Unmittelbar nach dem Erbrechen sollte ein salinisches Abführmittel verabreicht werden, um die Darmpassage der verbleibenden Tabletten zu beschleunigen.

Bei schweren Vergiftungen, insbesondere dann, wenn das Plasmaeisen die Eisenbindungskapazität (3,5 mg/l = 63 µM) übersteigt, sollte als spezifisches Antidot der Chelatbildner Deferoxamin oral und parenteral verabreicht werden.

Wenn ein in fester oraler Form und in einer potentiell letalen Dosis eingenommenes Eisenpräparat durch die oben angegebenen Massnahmen nicht aus dem Magen-Darm-Trakt entfernt werden kann, sollten eine Austauschtransfusion und ein chirurgischer Eingriff erwogen werden.

Hämodialyse ist in der Behandlung einer Eisenvergiftung nur wenig wirksam.

Die sonstige Behandlung besteht darin, den Kreislaufkollaps und die übrigen Symptome, insbesondere die Störungen des Wasser- und Säure-Basen-Haushaltes mit konventionellen Massnahmen unter Kontrolle zu bringen.

### *Chronische Überdosierung*

Eine längerdauernde Eisenüberladung kann als Hämosiderose und Hämochromatose manifest werden. Sie ist vor allem möglich, wenn eine therapierefraktäre Anämie irrtümlicherweise als Eisenmangelanämie diagnostiziert wurde.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

### *ATC-Code*

B03AA07

### *Wirkungsmechanismus / Pharmakodynamik*

Ferro-Gradumet ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Eisenmangelzuständen. Es enthält Eisen in einer Form (Fe 2+), die vom Körper aufgenommen und verwertet werden kann. Das Arzneimittel ist daher geeignet, durch Eisenmangel verursachte Symptome zu beseitigen. Wie alle Eisenpräparate hat Ferro-Gradumet keine Wirkung auf die Erythropoese oder auf eine Anämie, die nicht durch Eisenmangel verursacht ist.

Das Eisensulfat ist in einer inerten, porösen Plastikmatrix eingebettet, aus welcher es während der Passage durch den Magen-Darmkanal kontinuierlich und verzögert freigesetzt wird. Die Matrix wird anschliessend mit dem Stuhl ausgeschieden. Die verzögerte Wirkstoffabgabe führt zu geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen und erlaubt auch bei empfindlichen Patientinnen und Patienten eine für die bessere Resorption wichtige Nüchterngabe.

Nach Absorption des Eisens aus Ferro-Gradumet ins Blutplasma erreicht es das rote Knochenmark, wo es in die neuen Erythrozyten eingebaut wird; diese zirkulieren ca. 120 Tage bis zum Abbau in den retikuloendothelialen Zellen. Zu diesem Zeitpunkt wird ein Teil des Eisens im Plasma durch Transferrin gebunden, während ein anderer Teil in Form von Ferritin in den retikuloendothelialen Zellen gespeichert wird und von dort allmählich an die Zirkulation abgegeben wird. Ausserdem ist Eisen in Myoglobin, Haem und eisenabhängigen Enzymen wie Cytochrom C, Katalase, Peroxidase, Xanthin Oxidase und mitochondrialen Enzymen enthalten.

Sobald der Haemoglobinspiegel einen normalen Wert erreicht hat, wird eine weiterführende Eisensubstitution während 3 Monaten die Auffüllung der Eisenspeicher des Körpers unterstützen

### *Klinische Wirksamkeit*

Keine Daten vorhanden.

### **Pharmakokinetik**

#### *Absorption*

Die Retardtablette gewährleistet eine verzögerte Freigabe von Eisensulfat. Im Magen wird nur ein geringer Anteil freigesetzt. Die Freisetzung erfolgt zum grössten Teil im oberen Dünndarmbereich, wo auch die Resorption maximal ist.

Die Eisenresorption hängt stark vom Grad des Eisenmangels ab. Sie ist bei niedrigen Hämoglobinwerten und geringer Füllung der Eisenspeicher am grössten (bis ca. 30%) und nimmt mit zunehmender Normalisierung dieser Parameter ab (bis maximal ca. 2%). Sie kann auch durch hohe Eisendosen nicht über die maximale Transportkapazität der Transportproteine hinausgesteigert, jedoch durch die gleichzeitige Einnahme gewisser Nahrungsmittel und Arzneimittel beeinträchtigt werden (siehe «Interaktionen»). Generell ist die Resorption bei Nüchterngabe besser.

Bei gesunden Versuchspersonen ist die Eisenresorptionsrate aus Ferro-Gradumet nach Nüchtereinnahme mit derjenigen von nicht retardierten Eisen (II)-Sulfat-Tabletten vergleichbar.

#### *Distribution*

Im Blut werden Eisenionen, an Transferrin gebunden, an den Ort ihres Verbrauchs transportiert. In Leber, Milz und Knochenmark wird Eisen als Ferritin gespeichert.

Eisen passiert die Plazentarschranke und tritt in geringen Mengen in die Milch stillender Mütter über.

#### *Metabolismus*

Keine Daten vorhanden.

#### *Elimination*

Von dem durch Abbau von Hämoglobin freigesetzten Eisen (20–30 mg täglich) wird nur ein geringer Teil (1–2 mg täglich, hauptsächlich mit den Fäces) ausgeschieden. Der weitaus grösste Teil wird vom Körper wieder verwendet, hauptsächlich zur Hämoglobinsynthese.

### **Präklinische Daten**

Es sind keine für die Anwendung von Ferro-Gradumet relevanten präklinischen Daten bekannt.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Beeinflussung diagnostischer Methoden*

Die Okkultblutbestimmung im Stuhl kann unter Eisentherapie falsch positive Resultate erbringen.

Eine unter der Behandlung auftretende Dunkelfärbung des Stuhls ist ohne Bedeutung.

### *Haltbarkeit*

Ferro-Gradumet darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Verfalldatum eingenommen werden.

### *Besondere Lagerungshinweise*

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahren

Da bereits die Packung mit 30 Retardtabletten Ferro-Gradumet eine Gesamtdosis Eisen enthält, die bei Kleinkindern bei akzidenteller Einnahme zu einer lebensbedrohlichen Intoxikation führen kann, muss dieses Arzneimittel unbedingt ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden

### **Zulassungsnummer**

31644 (Swissmedic)

### **Packungen**

30 und 90 Retardtabletten (D)

### **Zulassungsinhaberin**

Farmaceutica Teofarma (Suisse) SA, Lugano

### **Stand der Information**

Mai 2022.