

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ГІНО-ТАРДИФЕРОН

### (GYNO-TARDYFERON)

#### **Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить заліза сульфату сухого 247,25 мг, що еквівалентно 80 мг заліза (II), кислоти фолієвої 0,35 мг;

*допоміжні речовини:* мальтодекстрин, целюлоза мікрокристалічна, амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія (тип В), амонійно-метакрилатного сополімеру дисперсія (тип А), тальк, триетилцитрат, гліцерол дибегенат, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171); сепіфільм LP010 (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі таблетки, вкриті оболонкою, блідо-рожевого кольору.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Антианемічні засоби. Препарати заліза. Препарати, що містять залізо (заліза сульфат) у комбінації з фолієвою кислотою. Код АТХ В03А D03.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

##### Фармакодинамічні властивості заліза

Залізо є важливою мінеральною речовиною, що відіграє ключову фізіологічну роль і необхідна для багатьох функцій, таких як транспортування кисню, виробництво АТФ, синтез ДНК і транспортування електронів.

##### Механізм дії

Як центральний атом гему залізо є складовою гемоглобіну і також є необхідним для еритропоезу.

##### Фармакодинамічний ефект

Залізо відрізняється від інших мінералів, оскільки баланс заліза в організмі людини регулюється тільки абсорбцією, тому що немає фізіологічного механізму для його екскреції. Поглинання заліза сульфату здійснюється транспортером іонів двовалентного металу (DMT1) у дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі тонкої кишки.

Поглинаюча здатність у пацієнтів з анемією може бути у багато разів більшою, ніж у здорових суб'єктів, внаслідок чого поверхня поглинання значно розширюється дистально. Процес поглинання чутливий до різних дієтичних факторів та інших чинників, які можуть перешкоджати цьому процесу, що призводить до недостатнього поглинання і, як наслідок, до дефіциту заліза.

### Клінічна ефективність і безпека

Клінічні дослідження показали, що гематологічна відповідь (модифікація Hb) та відновлення і збереження запасів заліза (нормалізація або збереження феритину) були забезпечені шляхом перорального застосування заліза сульфату у комбінації з фолієвою кислотою.

Склад Гіно-Тардиферону дозволяє застосовувати його в умовах зміни абсорбції в організмі при анемії або для профілактики дефіциту заліза і фолієвої кислоти під час вагітності.

### Фармакодинамічні властивості фолієвої кислоти

#### Механізм дії

Фолат діє як кофермент при перенесенні атомів вуглецю в біосинтезі пуринових нуклеотидів і дезокситимідилової кислоти, необхідних для синтезу ДНК і РНК. Загалом, клітини нервової системи, гладкі м'язи і еритроцити швидко ростуть і розмножуються, тому потребують достатньої кількості фолатів.

#### Фармакодинамічний ефект

Організм людини не може синтезувати фолієву кислоту і тому обов'язково повинен отримувати її з їжі. Фолієва кислота має істотно більшу біодоступність, ніж природні фолати, і швидко всмоктується через кишечник.

### Клінічна ефективність і безпека

Клінічні дослідження показали, що гематологічна відповідь (модифікація Hb) та відновлення концентрації фолієвої кислоти були забезпечені шляхом перорального застосування заліза сульфату у комбінації з фолієвою кислотою.

Склад Гіно-Тардиферону дозволяє застосовувати його в умовах зміни абсорбції в організмі при анемії або для профілактики дефіциту заліза і фолієвої кислоти під час вагітності.

#### *Фармакокінетика.*

### Фармакокінетичні властивості заліза

#### Абсорбція

Абсорбція заліза є активним процесом, який в основному відбувається у дванадцятипалій кишці і проксимальному відділі тонкої кишки. Комбінація заліза сульфату і допоміжних речовин забезпечує поступове і безперервне вивільнення заліза. Абсорбція збільшується, коли запаси

заліза зменшуються і зменшується при їх збільшенні.

Супутній прийом певних харчових продуктів або одночасне введення з конкретними препаратами може перешкоджати абсорбції заліза (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

### Розподіл

В організмі запаси заліза розташовані переважно у кістковому мозку (еритробласти), еритроцитах, печінці та селезінці. Залізо транспортується трансферином через кров переважно у кістковий мозок, де воно вбудовується у гемоглобін.

### Метаболізм

Залізо є іоном металу, що не метаболізується печінкою.

### Виведення

Не існує активного механізму виведення заліза.

Середня екскреція заліза у здорових пацієнтів оцінюється в 0,8-1 мг/добу.

Основними шляхами виведення заліза є шлунково-кишковий тракт (десквамація ентероцитів, деградація гема після екстравазації еритроцитів), урогенітальний тракт і шкіра. Надлишок заліза, що перетравлюється, в основному виводиться з фекаліями.

### Фармакокінетичні властивості фолієвої кислоти

#### Абсорбція

Фолієва кислота швидко абсорбується у шлунково-кишковому тракті, переважно у проксимальному відділі тонкої кишки.

#### Розподіл

Фолати розподілені по всьому тілу. Основним місцем зберігання фолатів є печінка. Також вони активно концентруються у спинномозковій рідині. Фолати виділяються у грудне молоко.

#### Метаболізм

Фолати перетворюються у метаболічну активну форму 5-метилтетрагідрофолат (5-МТГФ) у плазмі та печінці. Метаболіти фолатів беруть участь в ентерогепатичній циркуляції.

#### Виведення

Метаболіти фолатів виводяться з сечею, а надлишок фолатів виводиться із сечею у незміненому вигляді.

#### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані на залізо та фолієву кислоту, отримані в результаті звичайних досліджень з фармакологічної безпеки, токсичності багаторазових доз, генотоксичності, канцерогенності, а також досліджень репродуктивної функції та розвитку, не виявили будь-якої особливої небезпеки для людини при застосуванні у рекомендованих дозах.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Профілактика та лікування фолатодefіцитних та залізодефіцитних анемії; у тому числі у жінок у період вагітності, коли не може бути забезпечене адекватне надходження в організм заліза та фолієвої кислоти разом з їжею.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якого компонента лікарського засобу. Надмірний вміст заліза в організмі (гемосидероз, гемохроматоз), анемії, не зумовлені дефіцитом заліза (наприклад мегалобластна анемія, спричинена недостатністю вітамінів B<sub>9</sub> або B<sub>12</sub> (перніціозна анемія), гемолітична анемія, апластична анемія, сидероахрестична анемія, залізорефрактерна анемія, анемія при свинцевому отруєнні, таласемія); стеноз стравоходу та/або інші обструктивні захворювання травного тракту, дивертикул кишечника, кишкова непрохідність; регулярні гемотрансфузії, одночасне застосування парентеральних форм заліза, злоякісні новоутворення.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Деякі лікарські засоби не можуть застосовуватися одночасно.

#### Залізо

#### Комбінації, що не рекомендуються

- Солі заліза (для парентерального введення)

Можлива ліпотимія або шок, внаслідок швидкого вивільнення заліза з його комплексної форми, і насичення трансферину.

#### Комбінації, що потребують особливих запобіжних заходів

- Бісфосфонати

Зниження всмоктування бісфосфонатів у шлунково-кишковому тракті внаслідок утворення комплексів, що погано всмоктуються.

Не приймати солі заліза одночасно з бісфосфонатами (необхідно забезпечити інтервал більше 2 годин).

- Цикліни (для перорального застосування): тетрацикліни та похідні тетрациклінів

Зниження всмоктування циклінів та заліза у шлунково-кишковому тракті внаслідок утворення комплексів, що погано всмоктуються.

Не приймати солі заліза одночасно з циклінами (необхідно забезпечити інтервал більше 2

годин).

- Фторхінолони

Зниження всмоктування фторхінолонів у шлунково-кишковому тракті внаслідок утворення комплексів, що погано всмоктуються.

Не приймати солі заліза одночасно з фторхінолонами (необхідно забезпечити інтервал більше 2 годин).

- Метилдопа, леводопа, карбідоба

Зниження всмоктування похідних допи у шлунково-кишковому тракті внаслідок утворення комплексів, що погано всмоктуються.

Не приймати солі заліза одночасно з похідними допи (необхідно забезпечити інтервал більше 2 годин).

- Пеніциламін

Зниження всмоктування пеніциламіну у шлунково-кишковому тракті внаслідок утворення комплексів, що погано всмоктуються. Підвищується ризик токсичності D-пеніциламіну при припиненні лікування заліза сульфатом.

Не приймати солі заліза одночасно з пеніциламіном (необхідно забезпечити інтервал більше 2 годин).

- Гормони щитовидної залози/ тироксин

Зниження всмоктування гормонів щитовидної залози/ тироксину у шлунково-кишковому тракті внаслідок утворення комплексів, що погано всмоктуються, призводить до гіпотироксинемії.

Не приймати гормони щитовидної залози одночасно з залізом (необхідно забезпечити інтервал більше 2 годин).

- Антациди: препарати, що містять кальцій, алюміній та магній (магнію трисилікат) Зниження всмоктування солей заліза у шлунково-кишковому тракті.

Необхідно забезпечити інтервал між прийомами більше 2 годин.

- Холестирамін

Зниження всмоктування солей заліза у шлунково-кишковому тракті.

Не приймати солі заліза одночасно з холестираміном (їх слід приймати, наприклад, за 1-2 години до або через 4 години після прийому холестираміну).

- Кальцій, цинк

Зниження всмоктування солей заліза у шлунково-кишковому тракті кальцієм та цинком.

Зниження всмоктування цинку у шлунково-кишковому тракті солями заліза.

Не приймати солі заліза одночасно з цинком та кальцієм (необхідно забезпечити інтервал

більше 2 годин).

- Одночасний прийом заліза з саліцилатами або НПЗЗ може посилювати подразнювальну дію заліза на слизову оболонку ШКТ. Якщо є необхідність приймати обидва лікарські засоби, тоді необхідно забезпечити інтервал не менше 2 годин.

- Солі заліза зменшують абсорбцію сполук золота.

- Інші форми взаємодії

Фітинова кислота (цільозернові злаки), поліфеноли (чай, кава, червоне вино), кальцій (молоко, молочні продукти) і деякі білки (яйця) значно сповільнюють всмоктування заліза.

Не приймати солі заліза одночасно з цими харчовими продуктами (необхідно забезпечити інтервал більше 2 годин).

У зв'язку з наявністю фолієвої кислоти є комбінації, що потребують особливих запобіжних заходів

- Протисудомні препарати (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, фосфінтоїн, примідон) можуть спричинити дефіцит фолієвої кислоти. Прийом фолієвої кислоти разом з протисудомними препаратами може знизити їх концентрацію у плазмі та ефективність щодо запобігання судом. Необхідно проводити клінічний моніторинг, контроль концентрації у плазмі і разі необхідності – коригування дози протисудомних препаратів під час прийому фолієвої кислоти та після її відміни.

- Антагоністи фолієвої кислоти (наприклад метотрексат або сульфасалазин) можуть знизити рівень фолату у сироватці.

- При застосуванні з фторурацилом великі дози препарату можуть спричинити сильну діарею.

- Хлорамфенікол не застосовують пацієнтам з дефіцитом фолієвої кислоти, оскільки він може зменшувати реакцію на лікування Гіно-Гардифероном.

Цитостатики, сульфонаміди, протиепілептичні засоби і барбітурати впливають на абсорбцію фолієвої кислоти.

### **Особливості застосування.**

Слід враховувати, що залізодефіцитні анемії, асоційовані з запальними синдромами, не піддаються лікуванню препаратами заліза.

Лікування залізом має поєднуватися з лікуванням причини анемії, де це можливо.

При випадковому потрапленні у дихальні шляхи (якщо ви поперхнулися) таблеток, що містять сульфат заліза, може виникати некроз слизової оболонки бронхів, що може призвести до кашлю, відхаркування крові, бронхіального стенозу та/або легеневої інфекції (навіть якщо це було за кілька днів або місяців до появи симптомів). Пацієнтів літнього віку і пацієнтів з труднощами ковтання можна лікувати тільки після ретельної оцінки ризику потраплення у дихальні шляхи пацієнта таблеток, що містять сульфат заліза. Необхідно враховувати альтернативні лікарські форми. При випадковому потрапленні таблеток у дихальні шляхи

(якщо ви поперхнулися) необхідно звернутися до лікаря (див. розділ «Побічні реакції»).

Згідно з опублікованими даними, було зафіксовано випадки шлунково-кишкового меланозу у пацієнтів літнього віку з хронічними захворюваннями нирок, цукровим діабетом та/або гіпертензією, які отримували декілька препаратів при цих захворюваннях та лікувалися препаратами заліза від пов'язаної з ними анемії (див. розділ «Побічні реакції»).

Таблетки не слід смоктати, жувати або тримати у роті. Їх необхідно ковтати цілими, запиваючи водою, у зв'язку з ризиком утворення виразок у роті та зміни кольору зубів.

З обережністю застосовувати пацієнтам з такими захворюваннями: лейкоз, хронічні захворювання печінки та нирок, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання кишечника (ентерит, виразковий коліт, хвороба Крона). У хворих на ревматоїдний артрит можливе загострення. Для запобігання запору препарат слід запивати великою кількістю рідини.

Приблизно кожні 4 тижні слід визначати такі параметри для оцінки ступеня дефіциту заліза, реакції на проведення лікування та необхідності продовження поповнення організму залізом: гемоглобін, кількість еритроцитів, середній об'єм еритроцитів, середній вміст гемоглобіну в еритроцитах, кількість ретикулоцитів, залізо сироватки крові, трансферин. Визначення феритину у сироватці крові дає змогу оцінити накопичене залізо; показник феритину у сироватці крові < 15 мкг/л означає відсутність запасів заліза в організмі.

При тривалому застосуванні необхідний контроль рівня вітаміну B<sub>12</sub>.

Не слід вживати велику кількість чаю, кави, червоного вина, тому що це може зменшити абсорбцію заліза в організмі.

Не рекомендується приймати цей препарат одночасно з цілюзерновими злаками (висівками, бобовими, олійними зернами), деякими білками (яйцями) або харчовими продуктами чи напоями, що містять кальцій (сир, молоко тощо).

Інтервал між прийомом солей заліза і цих продуктів повинен бути не менше 2 годин.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Залізо

Вагітність.

Велика кількість даних щодо застосування вагітними вказує на відсутність вроджених вад розвитку при терапевтичному використанні солей заліза (II). Дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність.

Гіно-Тардиферон можна застосовувати під час вагітності, якщо це необхідно.

Період годування.

Солі заліза виділяються у грудне молоко, але при прийомі в терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на новонароджених/немовлят.

Гіно-Тардиферон можна застосовувати під час годування груддю, якщо це необхідно.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не показали жодного впливу на фертильність.

При застосуванні у терапевтичних дозах не очікується впливу на фертильність у людей.

#### Фолієва кислота

Вагітність.

Контрольовані випробування щодо застосування під час вагітності відсутні. Проте існує велика кількість опублікованих даних (більше 1000), оскільки це широко застосовувана медична терапія. Ці дані не вказують на тератогенний, фетальний/неонатальний токсичний ефект. Крім того, дослідження на тваринах не вказують на репродуктивну токсичність.

Гіно-Тардиферон можна застосовувати під час вагітності, якщо це необхідно.

Період годування.

Фолієва кислота виділяється у грудне молоко. Не було виявлено жодного впливу фолієвої кислоти на новонароджених/немовлят під час годування груддю.

Гіно-Тардиферон можна застосовувати під час годування груддю, якщо це необхідно.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не показали жодного впливу на репродуктивну функцію.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Гіно-Тардиферон не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Гіно-Тардиферон призначений для перорального застосування дорослим і дітям віком від 12 років.

Таблетки не слід смоктати, жувати або тримати у роті. Їх необхідно ковтати цілими, запиваючи великою кількістю води. Таблетки бажано приймати до або під час їжі залежно від шлунково-кишкової переносимості (за винятком певних харчових продуктів, що зазначені у розділі «Особливості застосування»).

#### Рекомендовані дози лікарського засобу

- Профілактика дефіциту заліза та фолієвої кислоти під час вагітності: 1 таблетка на добу (вранці).

- Лікування залізодефіцитної анемії:



- дорослим при легкій залізодефіцитній анемії – 1 таблетка на добу (вранці);
- дорослим при тяжкій залізодефіцитній анемії – 1 таблетка двічі на добу (вранці та ввечері);
- дітям віком від 12 років – 1 таблетка на добу (вранці).

### Тривалість лікування

- Профілактика дефіциту заліза та фолієвої кислоти під час вагітності: протягом останніх двох триместрів вагітності (або з 4-го місяця).
- Лікування залізодефіцитної анемії: лікування повинно бути достатнім для корекції анемії і відновлення запасів заліза. Лікування може тривати від 3 до 6 місяців і може бути продовжено після консультації з лікарем.

Контроль ефективності корисний лише через 3 місяці від початку лікування і має включати перевірку показників корекції анемії (Hb, MCV) і відновлення запасів заліза (феритин сироватки, рецептор трансферину сироватки і коефіцієнт насичення трансферину).

### *Діти.*

Лікарський засіб можна застосовувати дітям віком від 12 років.

### **Передозування.**

Повідомлялося про випадки передозування солями заліза, особливо у дітей, через випадковий прийом дуже великих доз. Ризик інтоксикації залізом починається з дози елементарного заліза 20 мг/кг і зростає з 60 мг/кг маси тіла.

Отруєння залізом розвивається у 5 послідовних симптоматичних стадіях:

- стадія травлення (включає ознаки подразнення шлунково-кишкового тракту або некрозу його слизової оболонки, що супроводжується у більшості випадків болем у животі, нудотою, блюванням, діареєю), стадія спокою, шок і метаболічний ацидоз з подальшою печінковою та нирковою недостатністю, стадія гепатотоксичності та стадія кишкової непрохідності.

Діагноз ґрунтується насамперед на клінічних симптомах і підтверджується високим рівнем заліза у сироватці крові, а також можливе рентгенологічне дослідження органів черевної порожнини (якщо приймали таблетки заліза).

Лікування необхідно розпочати якомога швидше:

- Симптоматичне лікування: необхідно провести ретельний моніторинг пацієнта. Стан шоку, дегідратація і кислотно-лужні порушення лікуються відповідно до звичайної практики в спеціалізованих підрозділах (підтримка дихання, волемії, гідроелектролітного балансу і діурезу пацієнта).
- Знезараження шлунково-кишкового тракту: для підтвердження присутності таблеток заліза у шлунково-кишковому тракті (шлунок або тонка кишка) може бути проведена абдомінальна рентгенографія. При застосуванні великої кількості таблеток заліза (вживання заліза більше 20

мг/кг маси тіла або якщо воно симптоматичне) і тільки якщо з моменту прийому минуло менше 1 години, можна видалити частину спожитого заліза шляхом шлунково-кишкової дезактивації у лікарні:

- необхідно викликати блювання, якщо пацієнт знаходиться при свідомості;

- також можна застосувати проносне з макроголом або кишкове зрошення (наприклад, розчин поліетиленгліколю для промивання можна вводити зі швидкістю 15–40 мл/кг/год протягом 4–8 годин). Застосовують, якщо рівень заліза у сироватці продовжує зростати, незважаючи на ефективне блювання.

Потрібно провести рентгенографію органів черевної порожнини після промивання, щоб знайти інші таблетки заліза або їх фрагменти.

Застереження: шлунково-кишкове знезараження не слід регулярно використовувати при лікуванні отруень залізом.

• Лікування шляхом хелатування заліза: рекомендується використовувати хелатуючий агент, якщо отруєння є серйозним. Первинним є застосування внутрішньовенного дефероксаміну. Для отримання більш детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування дефероксаміну.

Димеркапрол протипоказаний у разі отруєння залізом.

Примітка: кількість фолієвої кислоти, що міститься у лікарському засобі, не призводить до ризику передозування фолієвою кислотою.

### ***Побічні реакції.***

Залежно від частоти побічні реакції розподілені на такі категорії: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), поодинокі ( $< 1/10000$ ), з невідомою частотою (наявні дані не дозволяють оцінити частоту цих реакцій).

#### З боку імунної системи

З невідомою частотою: гіперчутливість, анафілактична реакція.

#### З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Непоширені: набряк гортані.

З невідомою частотою: легеневий некроз<sup>2</sup>, легенева гранульома<sup>2</sup>, бронхіальний стеноз<sup>2</sup>, виразки глотки<sup>2</sup>.

#### З боку шлунково-кишкового тракту

Поширені: запор, діарея, здуття живота, абдомінальний біль, зміна кольору калу, нудота.

Непоширені: аномальні кишкові випорожнення, диспепсія, блювання, гастрит.

З невідомою частотою: дисхромія зубів<sup>1</sup>, виразки у ротовій порожнині<sup>1</sup>, шлунково-кишковий

меланоз, ураження стравоходу<sup>2</sup>, виразки стравоходу<sup>2</sup>.

### З боку шкіри і підшкірних тканин

*Непоширені:* свербіж, еритематозне висипання.

*З невідомою частотою:* ангіоневротичний набряк, кропив'янка, алергічний дерматит.

<sup>1</sup> Дисхромія зубів і виразки у ротовій порожнині можливі у разі некоректного застосування, якщо таблетки розжовували, смоктали або тримали у роті.

<sup>2</sup> У пацієнтів, особливо літнього віку та з порушеннями ковтання, можливі ураження стравоходу (виразки стравоходу), виразки горла, бронхіальні гранульоми та/або некроз бронхів, що може призвести до бронхіального стенозу при випадковому потраплянні у дихальні шляхи таблеток, що містять сульфат заліза (див. розділ «Особливості застосування»).

### Інші особливі групи населення.

Згідно з опублікованими даними, було зафіксовано випадки шлунково-кишкового меланозу у пацієнтів літнього віку з хронічними захворюваннями нирок, цукровим діабетом та/або гіпертензією, що отримували декілька препаратів при цих захворюваннях та лікувалися препаратами заліза від пов'язаної з ними анемії (див. розділ «Особливості застосування»).

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції на лікарський засіб є важливими. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

П'єр Фабр Медикамент Продакшн.

Pierre Fabre Medicament Production.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

виробнича дільниця Прожіфарм, вул. Лісе, 45500 Жієн, Франція.

site Progiopharm, Rue du Lycee, 45500 Gien, France.