

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת פאדאגיס מבקשת ליידע אתכם על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר:

TARDYFERON Tablets

תרדיפרון טבליות

החומר הפעיל בתכשיר וחוזקו:

80mg Ferrous iron (as Ferrous sulfate dried 247.25 mg)

התוויה הרשומה לתכשיר בישראל:

Prevention and treatment of Iron deficiency anemia.

מהות העדכון:

עדכוני בטיחות ועדכונים נוסח בהתאם לעלון האסמכתא, תנאי הרישום ובהתאמה להנחיות משרד הבריאות.

עלון לרופא:

[...]

Method of administrationThe tablets should not be sucked, ~~chewed~~ or kept in the mouth, but rather swallowed whole with water.The tablets must be taken before or during meals depending (~~except with certain foods mentioned in section 4.5~~) on the ~~patient's~~ gastrointestinal tolerance.**4.3. Contraindications**

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Iron overload, in particular ~~anaemia~~ with normal or high iron levels, such as ~~thalassaemia, refractory anaemia or aplastic anaemia~~

4.4. Special warnings and precautions for use**Warnings**

Monitoring of efficacy is only useful after 3 months from the beginning of treatment; this should include correction of ~~anaemia~~ (haemoglobin, mean corpuscular volume) and restoration of iron stores (serum ferritin, serum transferrin receptor, and transferrin saturation coefficient).

Iron deficiency associated with inflammatory syndromes does not respond to iron treatment.

[...]

According to the literature, **brown-black pigmentation** **are cases** of the gastrointestinal **mucosamelanosis** (pseudomelanosis/melanosis) **have** been observed **rarely** in elderly patients **who receive-receiving** an iron supplement and **who suffersuffering** from chronic kidney disease, diabetes and/or hypertension **and treated with several medications for these diseases**. This pigmentation may interfere with gastrointestinal surgery and thus should be taken into consideration, especially when surgery is planned. **In view of this risk** **Therefore**, it is recommended to advise the surgeon of the ongoing iron supplementation, **considering such risk** (see section 4.8).

Precautions for use

Due to the risk of mouth ulceration and tooth **discolouration**, tablets should not be sucked, **chewed** or kept in the mouth, but swallowed whole with water.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, i.e. it is essentially sodium-free.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inadvisable combinations

- **Iron (salts) (by injection)**

Lipothymia, or even shock, attributed to the rapid release of iron in its complex form and **transferrinsiderophilin** saturation.

Combinations to be taken into account

- **Acetohydroxamic acid**

Reduced gastrointestinal absorption of both medicinal products by iron chelation.

Combinations ~~subject to requiring special~~ precautions for use

- **Bictegravir**

Two-thirds decrease in gastrointestinal absorption of bictegravir, if both products are administered simultaneously or on an empty stomach.

Bictegravir should be administered at least 2 hours before iron salts or taken together with food.

[...]

- **Calcium**

Reduced gastrointestinal absorption of iron salts ~~caused by calcium~~.

Do not take iron salts at meal times or with calcium.

- **Zinc, Strontium**

Reduced gastrointestinal absorption of zinc or strontium caused by iron.

Do not take iron salts at the same time as zinc ~~and/or~~ strontium (leave an interval of more than 2 hours where possible).

- **Methyldopa, Levodopa**

Reduced gastrointestinal absorption of ~~dopamine derivatives~~ methyldopa and levodopa.

Do not take iron salts at the same time as methyldopa and levodopa (leave an interval of more than 2 hours where possible).

- ~~Magnesium, aluminium and calcium salts, oxides and hydroxides~~ (Topical gastrointestinal mineral preparations) treatments, antacids, and adsorbents

Reduced gastrointestinal absorption of iron salts.

~~Do~~ As a precaution, do not take iron salt ~~topical treatments or antacids~~ at the same time as ~~gastrointestinal mineral preparations~~ iron salts (leave an interval of more than 2 hours where possible).

- Integrase inhibitors

Reduced gastrointestinal absorption of integrase inhibitors.

Do not take iron salts at the same time as antiretrovirals (leave an interval of more than 2 hours where possible).

- Trientine

Reduction in the concentrations of serum iron.

Do not take trientine at the same time as iron salts.

Other forms of interactions

Phytic acids (whole grains), polyphenols (tea, coffee, red wine), calcium (milk, dairy products), and some proteins (eggs) significantly inhibit iron absorption. An interval of at least 2 hours should be left between taking iron salts and these foods.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

~~There is limited~~ The data available on the use of iron ~~in supplementation during the first~~ 1st trimester of pregnancy are limited but no malformations have been reported.

Animal studies do not indicate any reproductive toxicity (see section 5.3). ~~for~~

~~assessing~~ During the ~~risk~~ second and third trimester, a large quantity of ~~malformation~~ bibliographic data on pregnant women (more than 1000 pregnancies) is available and does not indicate any ~~foeto/neonatal~~ toxicity.

Data from clinical trials ~~shows~~ show no impact of iron supplementation during pregnancy on birth weight, premature ~~birth~~ and neonatal death.

~~Animal studies do not indicate any reproductive toxicity (see section 5.3).~~

Consequently, ~~Tardyferon the use of iron salts will only be considered~~ can be used during pregnancy ~~when necessary if needed~~.

Breast-feeding

Iron is present in low quantities in breast milk. Its concentration is not related to the mother's intake. Consequently, no effect is expected on newborns or infants.

~~Tardyferon~~ may ~~can~~ be used during breast-feeding.

Fertility

Studies conducted on animals do not indicate any effect on male or female fertility.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

~~Tardyferon~~ has little or no effect on the ability to drive vehicles and use machine.

4.8. Undesirable effects

The following table presents the undesirable effects observed in seven clinical studies comprising a total of 1,051 patients, 649 of whom were taking ~~Tardyferon~~, for which a causal relationship with the product cannot be excluded, ~~as well as those observed~~ during the post-marketing experience or in the literature.

The undesirable effects are presented according to their MedDRA System Organ Class and listed below as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) or not known (cannot be estimated from the available data).

<u>System organ class</u>	Common ($\geq 1/100$ $< 1/10$)	Uncommon ($\geq 1/1,000$ $< 1/100$)	Not known (cannot be estimated from the available data)
Immune system disorders			Hypersensitivity; urticaria
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Laryngeal oedema	**Pulmonary necrosis, **Pulmonary granuloma, *Bronchostenosis **Bronchial stenosis, **Pharyngeal ulceration
Gastrointestinal disorders	Constipation, d Diarrhoea, a Abdominal distension, a Abdominal pain, alteration in stool faeces-colour, a Nausea	Abnormal stools faeces, d Dyspepsia, v Vomiting, g Gastritis	*Oesophageal lesions *Oesophageal ulceration **Tooth discolouration, mouth ulceration,

			Gastrointestinal melanosis (<u>see section 4.4</u>), **Oesophageal injury, *** Gastric haemorrhage Gastric ulcer **Oesophageal ulceration ***Haemorrhagic gastric ulcer *** Erosive gastritis
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus, eE rythematous rash	<u>Urticaria</u>

~~* Tooth discolouration and mouth ulceration: due to incorrect administration, when the tablets are chewed, sucked or kept in the mouth.~~

~~** Patients, particularly elderly patients and patients with swallowing difficulties, may also be at risk of oesophageal lesions (oesophageal ulceration), throat ulcers, bronchial granulomas and/or bronchial necrosis, which can cause bronchial bronchostenosis in the event of inhalation of tablets containing ferrous sulphate (see section 4.4).~~

Other special groups

~~** Tooth discolouration and mouth ulceration: due to incorrect administration, when the tablets are chewed, sucked or kept in the mouth.~~

~~***According to the literature, brown-black pigmentation-serious cases of the gastrointestinal mucosa (pseudomelanosis/melanosis) has gastric ulcer and gastric haemorrhage have been observed rarely in elderly reported even at therapeutic doses in patients who receive an iron supplement and who suffer from chronic kidney disease, diabetes and/or hypertension. This pigmentation may interfere treated with gastrointestinal surgery (see section 4.4) iron sulphate tablets.~~

[...]

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: **ANTIANEMIC PREPARATIONS – IRON PREPARATIONS** – ATC code: **B03AA07**

Ferrous iron supplementation.

Iron is an essential mineral nutrient which plays a key physiological role and is required for many functions such as the transport of oxygen, production of ATP, synthesis of DNA and transport of electrons.

[...]

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Core: Cellulose microcrystalline, maltodextrin, ~~Sepifilm LP010, ammonio methacrylate copolymer type B, glycerol dibehenate, talc, ammonio methacrylate copolymer type A, triethylcitrate.~~

Film coating: ~~Sepifilm LP010,~~ titanium dioxide, ~~triethylcitrate,~~ red iron oxide, yellow iron oxide.

[...]

[...]

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (פירוט מרכיבים בסעיף 6 "מידע נוסף").
- יש בגופך יותר ברזל ממש שנדרש עבורך.
- הינך סובל מאנמיה (כמות לא מספקת של תאי דם אדומים) אשר לא מקושרת לחוסר בברזל או הגורמת ל- מעומס יתר של ברזל (במצבים כגון המזכרומטוזיס, תלסמיה, אנמיה עמידה או אנמיה אפלסטיית כשל- מח עצם).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בתרדירפון ספר לרופא או לרוקח אם:

- התייעץ עם רופא או רוקח לפני נטילת תרדירפון.
- אם אתה נוטל תרדירפון עקב מחסור בברזל, יש לברר את הסיבה למחסור בברזל על מנת שיהיה אפשרי לטפל בה.
- אם המחסור בברזל קשור במחלה דלקתית, הטיפול בתרדירפון לא יהיה יעיל.
- בשל הסיכון לכיבים בפה וצביעה של השיניים, אין למצוץ את הטבליות, ללעוס או להחזיק בפה. יש לבלוע את הטבליה בשלמותה עם מים. אם אינך מסוגל למלא הוראות אלה או אם אתה מתקשה בבליעה, התייעץ עם הרופא שלך.
- יש לך קשיים בבליעה.
- בטעות נחנקת מטבליה; פנה מיידית לרופא. אם הטבליה נכנסה לדרכי הנשימה שלך, ישנה סכנה לכיבים ולהיצרות דרכי הנשימה. זה עלול לגרום לשיעול מתמשך, שיעול דמי ו/או תחושת קוצר נשימה, גם אם השאיפה התרחשה מספר ימים או חודשים לפני הופעת התסמינים. עליך להיבדק בדחיפות כדי לוודא שהטבליה שנשאפה לא פגעה בדרכי הנשימה שלך.
- על פי מידע מהספרות, **מקרים נדירים של שינוי צבע של צביעת דפנות הקיבה** דרכי העיכול **(מלנוזיס) נצפתה דווחו** בקרב מטופלים קשישים הסובלים ממחלת כליות **כרונית**, סוכרת ו/או יתר לחץ דם ואשר נוטלים תרופות לטיפול במחלות אלה **נוסף על תוספת ברזל לטיפול באנמיה שלהם**. **מלנוזיס זה עלול להפריע לניתוחים במערכת העיכול ולכן יש להתחשב בו, במיוחד אם ניתוח מתוכנן**. לאור סיכון זה, רצוי להודיע למנתח על תוספת ברזל שמלקחת במקביל (ראה סעיף 4 "תופעות לוואי").

במהלך או לאחר הטיפול, שוחח מיד עם הרופא או הרוקח:

• **אם התרופה נשאפת בטעות (יורדת ב"דרך הלא נכונה"), היא עלולה להיכנס לדרכי הנשימה שלך. אם התרופה באה במגע עם דרכי הנשימה, הדבר עלול לגרום לפציעות כגון נמק (מוות של רקמה) או דלקת של הסמפונות (אזורים שבהם האוויר עובר דרך הריאות) או הוושט (הצינור המחבר את הפה לקיבה). פציעות אלו עלולות לגרום להיצרות של הסמפונות. זה יכול לגרום לשיעול מתמשך, שיעול דמי ו/או תחושת של קוצר נשימה, גם אם השאיפה התרחשה מספר ימים או חודשים לפני הופעת התסמינים הללו.**

• **אם התרופה חדרה לדרכי הנשימה ויש לך אחד או יותר מהסימנים הללו, פנה בהקדם האפשרי לרופא או למיון הקרוב להערכת מומחה, כדי לוודא שאין פגיעה בדרכי הנשימה.**

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח:

אם אתה כבר מטופל בתרופות הבאות, אל תיקח תרדיפרון, אלא אם כן הומלץ על ידי הרופא שלך. לא ניתן לקחת תרופות מסוימות בו-זמנית, בעוד שאחרות דורשות התאמות מסוימות (למשל, זמני נטילה מופרדים).

• אם אתה לוקח תרופות הניתנות בהזרקה המכילות ברזל, עליך להימנע מנטילת תרדיפרון.

• **ספר לרופא שלך אם אתה לוקח תרופות המכילות חומצה אצטו-הידרוקסמית:**

• יש להמתין פרק זמן של שעתיים לפחות בין נטילת תרדיפרון לבין נטילת התרופות הבאות:

○ אנטיביוטיקה מקבוצות מסוימות (ציקלינים או פלואורוקווינולונים)

○ **תרופות לטיפול באיידס/HIV (מעכבי אינטגרז, ביקטגראביר)**

○ תרופות לטיפול בעצמות שבריריות (ביספוספונטים)

○ תרופות לטיפול במחלות מפרקים, **מחלת וילסון או למניעת אבנים בכליות** (פניצילאמין).

טריאנטיין

○ תכשירים לטיפול ברמות גבוהות של חומציות בקיבה: תכשירים מינרליים למערכת העיכול

או נוגדי חומצה (מלחי אלומיניום, סידן ומגנזיום)

○ תרופות לטיפול במחלת בלוטת התריס (תירוקסין)

○ תרופות לטיפול במחלת הפרקינסון (אנטאקאפון, מתילדופה, לבודופה)

○ תרופות או מוצרים המכילים אבץ, סידן או סטרונציום

○ **תרופות לטיפול בזיהום כרוני בדרכי השתן (חומצה אצטו-הידרוקסמית).**

שימוש בתרופה ומזון

רצוי ליטול את התרופה לפני הארוחה או יחד עם הארוחה, כתלות בסיבולת של מערכת העיכול.
אין לשתות כמויות גדולות של תה, קפה או יין אדום כי זה יכול להפחית את ספיגת הברזל בגופך.
לא מומלץ ליטול תרופה זו באותו זמן עם דגנים מלאים (סיבים, קטניות, זרעי שמן), חלבונים מסוימים (ביצים) או מזונות או משקאות המכילים סידן (גבינה, חלב וכו'). יש להשאיר מרווח של שעות לפחות בין נטילת מלחי ברזל למאכלים אלו.

הריון והנקה

ניתן להשתמש בתרופה זו במהלך ההריון במידת הצורך בהתאם להמלצת רופא.
ניתן להשתמש במהלך ההנקה.
אם את בהריון או מניקה, חושבת שאולי את בהריון או מתכננת הריון, יש להתייעץ עם הרופא שלך או עם רוקח לפני נטילת התרופה.
הנתונים הזמינים על צריכת ברזל במהלך השליש הראשון להריון הינם מוגבלים, אך קיים מספר רב של נתונים ביבליוגרפיים זמינים על נשים במהלך השליש השני והשלישי להריון. נתונים אלה אינם מראים עדות לסיכון למומים או רעילות עבור העובר ו/או הילוד.
מתוצאה מכך, ניתן להשתמש בתרופה זו במהלך ההריון במידת הצורך.
תרופה זו ניתנת לשימוש על-ידי נשים מניקות.

נהיגה ושימוש במכוונות

לא סביר שהשימוש בתרופה זו ישפיע על יכולת הנהיגה או על שימוש במכוונות.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

תרופה זו מכילה פחות מ-1 מילימול נתרן (23 מ"ג) בטבליה, ולפיכך נחשבת נטולת נתרן.

[...]

צורת הנטילה

יש לבלוע את הטבליה בשלמותה עם כוס מים מלאה.
כתישה/חצייה/לעיסה: אין למצוץ, ללעוס או להחזיק את הטבליה בפה.
אסור לכתוש/לחצות/ללעוס את הטבליה בשל הסיכון לכיבים בפה וצביעה של השיניים.
יש ליטול עם כוס מים מלאה, רצוי לפני ארוחות או בזמן ארוחות (למעט עם מזונות מסוימים המפורטים בסעיף "שימוש בתרופה ובמזון") כתלות בסיבולת מערכת העיכול.

[...]

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. **הפסקת השימוש עלולה לגרום לבעיות ביעילות עלולות להתרחש לאחר הפסקת הטיפול.**

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.
אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק את התווית והמנה בכל פעם שהינך לוקח תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בתרופה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

תופעות לוואי שכיחות (common) - מופיעות ב- 10-1 משתמשים מתוך 100

- עצירות
- שלשול
- נפיחות בבטן (בטן נפוחה)
- כאב בטן

- שינוי צבע הצואה
- בחילה

תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) - מופיעות ב- 1-10 משתמשים מתוך 1,000

- נפילות בגרון (בצקת של הגרון)
- צואה לא תקינה
- **תחושת אי-נוחות וכאב באזור הבטן העליונה קשיי עיכול** [דיספסיה-**קשיי עיכול**]
- הקאות
- דלקת **חריפה של רירית בקיבה** (גסטריטיס)
- גרד
- הופעת **פתאומית פריחה של** ואדמומיות בעור **(פריחה אריתמטית)**

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה)

- תגובה אלרגית (רגישות יתר)
 - הופעת פריחה המלווה בגרד [אורטיקריה (סרפדת, חרלת)]
 - שינויים בצבע השיניים **** (דיסכרומיה דנטלית) ****
 - כיבים בפה**
 - נגעים בוושט* **(פציעה/ כיב וושטי)***
 - נמק של **תאי או** רקמת ריאה (פולמונרי נקרוזיס)*
 - דלקת **של רקמת הריאה** (פולמונרי גרנולומה)*
 - היצרות של דרכי האוויר (ברונכיאל-סטנוזיס)*
 - כיבים בגרון **(כיב בלוע)***
 - כיבים בוושט*
 - שינויים בצבע **דפנות דופן הקיבה** דרכי **המעיהעיוול*** (מלנוזיס בדרכי העיכול) (ראה סעיף 2)**
 - **דלקת כרונית של רירית הקיבה (גסטריטיס עם ארוזיה)**
 - **פצע עמוק ברירית הקיבה (כיב קיבה)**
 - **דימום מתוך פצע עמוק בדופן הקיבה (כיב קיבה מדמם)**
- * כל המטופלים, אך במיוחד מטופלים קשישים ומטופלים המתקשים בבליעה, עשויים להיות בסיכון לכיב בגרון או בוושט (הצינור המחבר את הפה לקיבה). אם הטבליה נכנסת לדרכי הנשימה, ישנה סכנה לכיב הסימפונות (מעברי האוויר העיקריים בריאות), מה שעלול להוביל להיצרות הסימפונות. ** עקב מתן שגוי, כאשר הטבליה נלעסות, נמצאות או מוחזקות בפה.

***** על פי הספרות, צביעת דפנות דרכי העיכול נצפתה בקרב מטופלים קשישים הסובלים ממחלת כליות כרונית, סוכרת ו/או יתר לחץ דם ואשר מקבלים תרופות למחלות אלה וכן תוספת ברזל לטיפול באנמיה.**

[...]

6. מידע נוסף

נוסף על החומר הפעיל, התרופה מכילה גם:

Core: Cellulose microcrystalline, maltodextrin, **sepifilm-LP010**, ammonio methacrylate copolymer type B, glycerol dibehenate, talc, ammonio methacrylate copolymer type A, triethylcitrate.
Film coating: **Sepifilm LP010**, titanium dioxide, **triethylcitrate**, red iron oxide, yellow iron oxide.

[...]

העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israel drugs.health.gov.il/#/byDrug>

בברכה,

פאדאגיס ישראל סוכנויות בע"מ