

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ТОТ'НЕМА, перорален раствор во ампула

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Железо.....	50.00 mg
Одговара на железо глюконат.....	399.73 mg
Манган.....	1.33 mg
Одговара на манган глюконат.....	10.78 mg
Бакар.....	0.70 mg
Одговара на бакар глюконат.....	5.00 mg

За ампула од 10 ml.

Помошни состојки со познат ефект: глюкоза (99 mg/10 ml), сахароза (3000 mg/10 ml), етанол (108 mg/10 ml), натриум бензонат (20 mg/10 ml).

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Перорален раствор во ампула.

ТОТ'НЕМА е прозирна темно кафеава течност. Можно е присуство на ситен талог.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Куративен третман на железо дефицитна анемија кај возрасни, деца и доенчиња.

Превентивен и куративен третман на недостаток на железо кај бремени жени, предвремено родени бебиња, близнаци или бебиња родени од мајка со недостаток на железо, кога не може да се обезбеди адекватен внес на железо преку исхраната.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

Една ампула содржи 50 mg елементарно железо.



MR

трансфузии на крв).

- Анемии без недостаок на железо (на пр. хемолитична анемија, мегалобластна анемија, анемија на воспаление).
- Вилсонова болест.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост за употреба на лекот

Посебни предупредувања:

- Овој лек не се препорачува како третман за хипосидермија поврзана со воспалителни синдроми.
- Секогаш кога е возможно, суплементацијата на железо треба да се спроведе заедно со третман за причината за губење на железо.
- Случајно висок внес може да доведе до интоксикација која може да биде фатална, особено кај децата (види дел 4.9).
- ТОТ'НЕМА не смее да се администрира интравенски.
- Случајна аспирација за време на администрацијата на перорален раствор на железо може да предизвика грануломи, лезии или некроза на бронхијалната мукоза што може да резултира со кашлање, хемоптиза и/или бронхостеноза (дури и ако аспирацијата се случила неколку дена до месеци пред да се појават овие симптоми). Постарите пациенти и пациентите кои имаат потешкотии со голтањето се особено изложени на ризик од аспирација. Пациентите треба да побараат лекарска помош доколку има сомнеж за аспирација.
- Пациенти со нетолеранција на фруктоза, малапсорпција на глукоза или инсуфициенција на сахароза-изомалтаза (ретко наследни болести) не треба да го земаат овој лек.
- Присуството на глукоза и сахароза може да биде штетно за забите во случај на продолжена употреба (најмалку 2 недели).
- Овој лек содржи 108 mg алкохол (етанол) по ампула од 10 ml. Количината на етанол во 10 ml од овој лек е еквивалентна на помалку од 3 ml пиво или 2 ml вино. Малата количина на алкохол во овој лек нема да има забележителни ефекти.
- Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по ампула од 10 ml, т.е. во суштина е „без натриум“.
- Овој лек содржи 20 mg натриум бензоат по ампула од 10 ml. Натриум бензоат може да ја засили жолтицата (пожолтување на кожата и очите) кај новородените бебиња (до 4 недели).
- Пациенти со дисфункција на црниот дроб вклучувајќи алкохолни заболувања на црниот дроб, масни заболувања на црниот дроб неповрзани со алкохол, и вирусниот хепатитис треба внимателно да се третираат со ТОТ'НЕМА како и пациентите со постоечки гастроинтестинални заболувања како што се хронично воспалително заболување на цревата, стенози на дебелото црево, дивертикули, гастритис, гастрични и цревни улкуси.
- Пациенти со бубрежно оштетување може да имаат зголемена потреба од железо и потребна им е суплементација за лекување на дефицитот на железо или анемија. Кај пациенти со бубрежно оштетување кои не се на дијализа, особено фазите 2-3, можна е орална суплементација на железо



доколку добро се поднесува (види дел 4.2). Кај пациенти на дијализа со хронично бубрежно оштетување (стадиум 5Д) и потенцијално кај пациенти во фази 3-5, суплементацијата со железо треба да се администрира интравенски. ТОТ'НЕМА не смее да се администрира интравенски.

- Истовремено внесување на големи количини чај или кафе ја инхибира апсорпцијата на железото (види дел 4.5).

Мерки на претпазливост при употреба

- Превенцијата на инфантилен дефицит се заснова на рано воведување на разновидна исхрана.
- Според податоците објавени во литературата, слузницата на желудникот и гастроинтестиналниот тракт на пациентите кои примаат третмани базирани на железо може да бидат пигментирани, што може да пречи при гастроинтестинална операција (види дел 4.8).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Комбинации кои не се препорачуваат

+ Употреба на соли на железо (по пат на инјекција):

Може да дојде до липотимија или дури и шок поради брзото ослободување на железото од комплексна форма и сатурација на трансферин.

Комбинации кои бараат мерки на претпазливост

+ Циклини (за орална употреба):

Намалена гастроинтестинална апсорпција на циклини и железо.

Администрацијата на солите на железо со тетрациклини треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Флуорохинолони:

Намалување на дигестивната апсорпција на флуорохинолони.

Администрацијата на солите на железо со флуорохинолони треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Топикални гастроинтестинални лекови, антациди и адсорбанти:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на железо.

Како мерка на претпазливост, овие топикални лекови или антациди треба да се одвојат од кој било друг лек (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Бифосфонати (за орална употреба):

Намалена гастроинтестинална апсорпција на бифосфонатите.

Употребата на солите на железо треба да се одвои од онаа на бифосфонати (од барем 30 минути до повеќе од 2 часа, доколку е можно, во зависност од бифосфонатот).

+ Калциум:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на соли на железо.



Солите на железо треба да се земаат помеѓу оброците и не со калциум.

+ Холестирамин:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на соли на железо.

Солите на железо треба да се земаат во рок од 1 до 2 часа пред или 4 часа по ингестијата на холестирамин.

+ Ентакапон:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на ентакапон и железо поради хелација на железото со ентакапон.

Администрацијата на солите на железо со ентакапон треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Инхибитори на интеграза (ХИВ):

Намалена гастроинтестинална апсорпција на инхибитори на интеграза.

Администрацијата на солите на железо со антиретровирусни средства треба да се одвои (повеќе од 2 часа, ако е можно).

+ Биктегравир:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на биктегравир за речиси две третини во случај на истовремено внесување или на гладно.

Земете биктегравир најмалку 2 часа пред соли на железо, или во исто време за време на оброк.

+Триентин:

Намалени концентрации на серумско железо.

Администрацијата на солите на железо и со триентин треба да се одвои.

+ Карбидопа, леводопа:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на карбидопа и леводопа.

Администрацијата на солите на железо со карбидопа и леводопа треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Метилдопа:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на метилдопа (формирање на комплекси).

Администрацијата на солите на железо со метилдопа треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Пенициламин:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на пенициламин.

Администрацијата на солите на железо со пенициламин треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Тироидни хормони:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на тироидните хормони.

Администрацијата на солите на железо со тироидни хормони треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).



+ Стронциум:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на стронциум.

Администрацијата на солите на железо со стронциум треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Цинк:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на цинк.

Администрацијата на солите на железо со цинк треба да се одвои (повеќе од 2 часа, доколку е можно).

+ Храна

Фитички киселини (цели зрна), зеленчук, полифеноли (чај, кафе, црвено вино), калциум (млеко, млечни производи производи) и некои протеини (јајца) значително ја нарушуваат апсорпцијата на железото.

Употребата на железни соли треба да се одвои од овие намирници повеќе од 2 часа (доколку е можно).

Комбинација која треба да се земе предвид

+ Ацетохидроксамична киселина:

Намалена гастроинтестинална апсорпција на двата медицински производи со хелација на железо.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Постојат ограничени податоци за употреба на железо во 1-от триместар од бременоста за да се процени ризикот од малформација.

Податоците од клиничките испитувања не покажуваат никакво влијание на суплементацијата на железо за време на бременоста врз тежината на новороденчето, предвремено породување и неонатална смрт.

Студиите на животни не покажуваат никаква токсичност на репродукцијата (види дел 5.3).

Затоа, ТОТ'НЕМА може да се користи за време на бременост, доколку е потребно.

Доење

Железото е присутно во мали количини во мајчиното млеко. Неговата концентрација не зависи од мајчините придонеси. Затоа, не се очекуваат никакви ефекти врз новороденчињата/доенчињата.

Плодност

Не биле забележани ефекти врз машката или женската плодност во студиите на животни (види дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или управување со машини

ТОТ'НЕМА нема, или има занемарливо влијание врз способноста за возење или



управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства забележани во текот на клиничките студии спроведени со TOTHEMA перорален раствор во ампула, се наведени согласно MedDRA класификацијата на органски системи и според фреквенцијата во следниве категории: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

MedDRA Систем Орган Класификација	Чести	Непозната фреквенција (не може да се процени од расположивите податоци)
Нарушувања на имуниот систем		Хиперсензитивност, анафилактичка реакција
Нарушувања на гастроинтестинален систем	Констипација, дијареа, горушица, гадење, повраќање, црна столица, абдоминална дистензија, абдоминална болка	Гастроинтестинална иритација, гастритис, гастроинтестијална псевдомеланоза* дамки на забите**
Нарушувања на кожа и поткожно ткиво		Осип, пруритис, уртикарија, ангиоедем, алергиски дерматитис

*Според податоците објавени во литературата, слузницата на желудникот и гастроинтестиналниот тракт на пациенти кои примаат третмани базирани на железо може да бидат пигментирани, што може да пречи при гастроинтестинална операција.

** Кафените или црните дамки на забите се реверзибилни со прекин на третманот.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Особено е важно да се пријават сомнителните несакани реакции по одобрието на После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани реакции. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Пријавени се случаи на предозирање со соли на железо, особено кај мали деца, преку случајно венсување. Внес на орална доза од 20 mg елементарно железо/kg телесна тежина или повеќе може да доведе до симптоми на интоксикација. Внес



на повеќе од 60 mg/kg може да резултира со тешка токсичност. Еквивалент од 200 до 250 mg елементарно железо/kg има потенцијал да биде фатално. Акутното труење со железо може да се случи во четири фази:

- Во првата фаза, која се јавува до 6 часа по орален внес, преовладува гастроинтестинална токсичност, особено повраќање и дијареа. Други ефекти вклучуваат кардиоваскуларни нарушувања како што се хипотензија, метаболички промени, вклучувајќи ацидоза и хипергликемија, и ЦНС депресија која може да се движи од чувство на летаргија се до кома. Пациентите со само благо до умерено труење генерално не прогресираат над оваа фаза.
- Втората фаза, која не се гледа секогаш, може да се појави 6 до 24 часа по внес и се карактеризира со привремена ремисија или клиничка стабилизација.
- Во третата фаза, 12 до 48 часа по внес, гастроинтестиналната токсичност се повторува и може да биде поврзана со следните ефекти: шок, метаболна ацидоза, тешка летаргија или кома, хепатална некроза и жолтица, хипогликемија, нарушувања на коагулацијата, олигурија или ренална инсуфициенција и можна миокардна дисфункција.
- Четвртата фаза може да се појави неколку недели по внес и се карактеризира со гастроинтестинална опструкција и можни доцни хепатални оштетувања. Третманот треба да се започне што е можно поскоро. Во зависност од серумските концентрации на железо, употребата на хелатен агенс се препорачува (т.е. дефероксамин).

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамиски својства

Фармакотерапевтска група: АНТИАНЕМИЧКИ ПРЕПАРАТИ, АТС код: В03АЕ10.

Механизам на дејство

Железото е есенцијална минерална хранлива материја која игра клучна улога во многу физиолошки функции како што е транспортот на кислород, создавање на АТП, синтеза на ДНК и транспорт на електрони.

Железото е централниот атом на хем групите вградени во хемоглобинот и затоа е од суштинско значење за еритропоеза.

Препаратите од железо овозможуваат да се елиминира недостатокот на железо во телото и да се спречи неговото појавување доколку постои зголемена потреба за железо или недоволни резерви на железо.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Апсорпцијата на железо е активен процес кој се одвива главно во дуоденумот и проксималниот дел на јејунумот. Апсорпцијата се зголемува кога резервите на железо се намалуваат.

Бакарот може позитивно да влијае врз транспортот на железо во ентероцитите.

Апсорпцијата на железо може да биде афектирана од истовремена употреба на одредени видови храна, пијалоци или истовремена администрација на одредени



медицински производи (види делови 4.4 и 4.5).

Дистрибуција

Во телото, железото најмногу се складира во коскената срцевина (еритробласти) и еритроцитите. Железото се складира во комплекс како феритин во црниот дроб, слезината и коскената срцевина. Во крвотокот, железото се транспортира преку трансферин, главно во коскената срцевина каде што е инкорпориран во хемоглобинот.

Биотрансформација

Железото, бакарот и манганот се метални јони, кои не се метаболизираат во црниот дроб.

Елиминација

Просечната екскреција на железо кај здрави субјекти се проценува на околу 1 mg/ден.

Главните патишта на елиминација се гастроинтестиналниот тракт (опаѓање на ентероцитите, деградација на хемот од екстравазација на еритроцити), урогениталниот тракт и кожата.

Главниот пат на екскреција на манган и бакар е преку жолчката.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

За секоја активна супстанција, претклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето во предложените дози врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал и токсичност за репродукција и развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Глицерол, течна глюкоза, сахароза, лимонска киселина, натриум цитрат, натриум бензоат, полисорбат 80, карамел боја (E150c)*, Tutti Frutti арома**, прочистена вода.

* Состав на карамел боја (E150c): глюкоза, амониум хидроксид.

** Состав на Tutti Frutti арома: изоамил ацетат, изоамил бутират, бензалдехид, етил метхилфенилглицидат, гама ундекалактон, етилванилин, алкохол, вода.

6.2 Инкомпатибилност

Не се познати.

6.3 Рок на траење

2 години.



6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Перорален раствор во 10 ml ампула (кафеаво стакло).
Кутија со 20 ампули.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените лекови

Нема посебни мерки.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ,
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92,
1000 Скопје
Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-195/1 од 10.01.2020 година

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

01.09.2003 / 28.11.2013 / 10.01.2020

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни, 2023 година

