

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



### 1. IME LEKA

Tot'Hema<sup>®</sup>, 50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,7 mg/10 mL, oralni rastvor

INN: gvožđe(II)-glukonat, hidrat, mangan-glukonat, bakar-glukonat

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 10 mL oralnog rastvora sadrži:

50,00 mg gvožđa (u obliku gvožđe (II)-glukonat, hidrata 399,73 mg)

1,33 mg mangana (u obliku mangan-glukonata 10,78 mg)

0,70 mg bakra (u obliku bakar-glukonata 5,00 mg).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: glukoza (99 mg/10 mL), saharoza (3000 mg/10 mL), etanol (108 mg/10 mL), natrijum-benzoat (20 mg/10 mL).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Bistar rastvor tamnobraon boje. Moguće je prisustvo finog taloga.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Lečenje anemije usled nedostatka gvožđa kod odraslih, dece i odojčadi.
- Prevencija i lečenje nedostatka gvožđa kod trudnica, pre vremena rođene novorodjenčadi, blizanaca ili odojčadi čije su majke imale nedostatak gvožđa, kada je unos gvožđa hranom nedovoljan.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Jedna ampula sadrži 50 mg elementarnog gvožđa.

##### Lečenje anemije usled nedostatka gvožđa:

Odojčad starija od 1 meseca i deca: 3 mg elementarnog gvožđa/kg/dan, ne prelazeći 60 mg.

Odrasli: 100-150 mg elementarnog gvožđa dnevno, ili 2 do 3 ampule dnevno, u jednoj ili podeljenim dozama.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:*

Generalno nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4).

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:*

Generalno nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

### **Prevenција i lečenje nedostatka gvožđa:**

Trudnice: 50 mg elementarnog gvožđa dnevno ili 1 ampula dnevno, za vreme poslednja dva trimestra trudnoće (ili od četvrtog meseca).

### **Trajanje lečenja:**

Lečenje treba da traje dovoljno dugo kako bi se korigovala anemija (Hb, MCV) i/ili popunili depoi gvožđa (feritin u serumu, koeficijent saturacije transferina), koji kod odraslih iznose 600 mg za žene i 1200 mg za muškarce.

Anemija uzrokovana deficitom gvožđa: koncentraciju hemoglobina treba proveriti 4 meseca nakon početka lečenja. Vreme daljih provera zavisiće od stepena anemije. Trajanje lečenja je uglavnom 3-6 meseci, u zavisnosti od popunjenosti depoa gvožđa. Terapija se može eventualno produžiti u slučaju da uzrok anemije nije pod kontrolom. Lečenje se mora nastaviti dodatna 3 meseca nakon normalizacije koncentracije hemoglobina.

### **Način primene**

Oralna upotreba.

Pre upotrebe promućkati ampulu.

Nakon lomljenja ampule sa obe strane, njen sadržaj rastvoriti u vodi (zaslađenoj ili nezaslađenoj).

Lek je poželjno uzeti pre jela, ali vreme upotrebe i ponekad doza može biti prilagođena prema individualnoj digestivnoj toleranciji.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Preopterećenje gvožđem zbog povećane intestinalne resorpcije ili izmenjenog metabolizma gvožđa (npr. hemohromatoza, talasemija, refraktarna anemija, aplastična anemija, sideroblastična anemija) ili prekomernog parenteralnog unosa (npr. ponovljena ili dugotrajna transfuzija).
- Anemija koja nije posledica nedostatka gvožđa (npr. hemolitička anemija, megaloblastična anemija, anemija uzrokovana zapaljenjem).
- *Wilson-ova bolest.*

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

- Ovaj lek se ne preporučuje za lečenje hiposideremije uz inflamatorni sindrom.
- Nadoknada gvožđem treba u meri u kojoj je to moguće da bude udružena sa terapijom uzroka nedostatka gvožđa.
- Slučajan veliki unos može dovesti do trovanja koje može biti sa smrtnim ishodom, posebno kod dece (videti odeljak 4.9).
- Lek Tot'Hema se ne treba primenjivati intravenozno.
- Slučajna aspiracija tokom primene oralnog rastvora gvožđa može uzrokovati granulome, lezije ili nekrozu sluzokože bronhija što može izazvati kašalj, hemoptiziju i/ili bronhostenozu (čak i kada se aspiracija dogodila nekoliko dana ili nekoliko meseci pre pojave ovih simptoma). Stariji pacijenti i pacijenti sa otežanim gutanjem su posebno izloženi riziku od aspiracije. U slučaju sumnje na aspiraciju pacijenti treba da potraže medicinsku pomoć.
- Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze (retka nasledna bolest), ne smeju koristiti ovaj lek.
- Prisustvo glukoze i saharoze može štetiti zubima, u slučaju produžene upotrebe (najmanje 2 nedelje).
- Ovaj lek sadrži 108 mg etanola (alkohola) u jednoj ampuli. Količina alkohola u 10 mL ovog leka je jednaka količini manjoj od 3 mL piva ili 2 mL vina. Mala količina alkohola u ovom leku neće imati primetne efekte.



- Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) u ampuli od 10 mL, tj. suštinski je „bez natrijuma”.
- Ovaj lek sadrži 20 mg natrijum-benzoata u ampuli od 10 mL. Natrijum-benzoat može povećati žuticu (žutu prebojenost kože i beonjača) kod novorođenčadi (uzrasta do 4 nedelje).
- Pacijente sa poremećajem funkcije jetre uključujući bolest jetre koja je izazvana alkoholom, bolest masne jetre koja nije izazvana alkoholom i virusnim hepatitisom treba oprezno lečiti lekom Tot'Hema, kao i pacijente sa gastrointestinalnim bolestima kao što su hronična inflamatorna bolest creva, stenoza creva, divertikula, gastritis, čir na želucu i crevima.
- Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega mogu imati povećanu potrebu za gvoždem i zahtevati dodatnu primenu suplemenata za lečenje nedostatka gvožđa ili anemije. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi, posebno kod stadijuma 2-3, moguća je oralna primena suplemenata gvožđa ako se dobro podnose (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega na dijalizi (stadijum 5D) i potencijalno kod pacijenata u stadijumima 3-5, terapiju suplementa gvožđa treba primeniti intravenozno. Lek Tot'Hema se ne treba primenjivati intravenozno.
- Istovremena primena velikih količina čaja ili kafe inhibira resorpciju gvožđa (videti odeljak 4.5).

#### **Mere opreza**

- Prevencija nedostatka gvožđa kod odojčadi je bazirana na ranom uvođenju raznolike hrane.
- Prema podacima objavljenim u literaturi, sluzokoža želuca i gastrointestinalnog trakta kod pacijenata koji primaju suplemente na bazi gvožđa, može biti pigmentirana, što može ometati gastrointestinalnu operaciju (videti odeljak 4.8).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

##### **Kombinacije koje se ne preporučuju:**

##### **- sa parenteralno primenjenim solima gvožđa:**

Lipotimija ili šok usled brzog oslobađanja gvožđa iz njegovog kompleksa i saturacije transferina.

##### **Mere opreza kod sledećih kombinacija:**

##### **- sa tetraciklinima (oralna upotreba):**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija tetraciklina i gvožđa.

Preporučuje se upotreba soli gvožđa najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe tetraciklina.

##### **- sa fluorohinolonima:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija fluorohinolona.

Preporučuje se upotreba soli gvožđa najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe fluorohinolona.

##### **- sa preparatima koji deluju na gastrointestinalni trakt, antacidima i adsorbensima:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija gvožđa. Iz predostrožnosti, ove lekove ili antacide treba primeniti 2 sata pre ili nakon upotrebe bilo kog drugog leka.

##### **- sa bifosfonatima (oralna upotreba):**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija bifosfonata.

Preporučuje se upotreba soli gvožđa najmanje 2 sata do 30 minuta pre ili nakon upotrebe bifosfonata.

##### **- sa kalcijumom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija soli gvožđa.

Soli gvožđa treba uzimati između obroka, a ne sa kalcijumom.

##### **-sa holestiraminom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija soli gvožđa.

Soli gvožđa treba uzimati 1 do 2 sata pre, ili 4 sata posle uzimanja holestiramina.

**- sa entakaponom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija entakapona i gvožđa zbog stvaranja helatnog kompleksa.  
Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe entakapona.

**-sa inhibitorima integraze (HIV):**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija inhibitora integraze.  
Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe antiretrovirusnog leka.

**-sa biktegravirom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija biktegravira za skoro dve trećine u slučaju istovremene ingestije ili na natašte.

Uzimati biktegravir najmanje 2 sata pre soli gvožđa, ili istovremeno tokom obroka.

**-sa trientinom:**

Smanjena koncentracija gvožđa u serumu.  
Trientine treba uzimati u odeređenom vremensom razmaku pre ili nakon uzimanja soli gvoždja..

**-sa karbidopom, levodopom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija karbidope i levodope.  
Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe karbidope i levodope.

**-sa metildopom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija metildope (formiranje kompleksa).  
Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe metildope.

**-sa penicilaminima:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija penicilamina.  
Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe penicilamina.

**-sa hormonima tiroidne žlezde:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija tiroidnih hormona.  
Hormone tiroidne žlezde treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe soli gvožđa.

**-sa stroncijumom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija stroncijuma.  
Stroncijum treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe soli gvožđa.

**-sa cinkom:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija cinka.  
Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe cinka.

**-sa hranom:**

Fitinske kiseline (cela zrna), povrće, polifenoli (čaj, kafa, crno vino), kalcijum (mleko, mlečni proizvodi) i neki proteini (jaja) značajno ometaju resorpciju gvožđa.

Soli gvožđa treba uzimati najmanje 2 sata pre ili nakon upotrebe ovih namirnica.

**Kombinacije koje treba uzeti u obzir:**

**-sa acetohidksaminskom kiselinom**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija dva leka formiranjem helata.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni gvožđa tokom prvog trimestra trudnoće za procenu rizika od malformacija.



Podaci iz kliničkih ispitivanja ne pokazuju nikakav uticaj suplementacije gvoždem tokom trudnoće na telesnu masu prilikom rođenja, prevremeno rođenje i neonatalnu smrt.

Studije na životinjama ne pokazuju nikakva štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Lek Tot'Hema se može koristiti tokom trudnoće, ako je potrebno.

#### Dojenje

Gvožđe je prisutno u malim količinama u majčinom mleku. Njegova koncentracija ne zavisi od majčinog statusa gvožđa. Zbog toga se ne očekuju uticaji na novorođenčad/odojčad koja se doje.

#### Plodnost

U studijama na životinjama nisu primećeni uticaji na plodnost mužjaka ili ženke (vidjeti odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Tot'Hema nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije uočene tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih sa lekom Tot'Hema i neželjene reakcije prijavljene tokom postmarkentinškog praćenja navedene su u skladu sa MEDRA klasom sistema organa i učestalosti ispoljavanja upotrebom sledećih kategorija: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedRA klasa sistem organa	Često	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost, anafilaktička reakcija
Gastrointestinalni poremećaji	Zatvor, djareja, gorušica, mučnina, povraćanje, crna prebojenost stolice, distenzija abdomena, bol u abdomenu	Gastrointestinalna iritacija, gastritis, gastrointestinalna pseudomelanoza*, prebojenost zuba**
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, pruritis, urtikarija, angioedem, alergijski dermatitis

\*Prema podacima objavljenim u literaturi, sluzokoža želuca i gastrointestinalnog trakta pacijenata koji primaju terapiju na bazi gvožđa može biti pigmentirana, što može ometati hiruršku operaciju.

\*\*Braon ili crne mrlje na zubima su reverzibilne nakon prekida terapije.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja solima gvožđa, posebno kod male dece, usled slučajnog unosa. Unos oralne doze od 20 mg elementarnog gvožđa ili veće na kilogram telesne mase može dovesti do simptoma intoksikacije. Unos doze veće od 60 mg/kg može dovesti do ozbiljne toksičnosti. Potencijalno smrtni ishod može izazvati ekvivalent od 200 do 250 mg elementarnog gvožđa. Akutno trovanje gvožđem može se javiti u četiri stadijuma:

- U prvoj fazi, koja se javlja do 6 sati nakon oralnog unosa, prevladava gastrointestinalna toksičnost, posebno povraćanje i dijareja. Mogu se javiti i drugi kardiovaskularne poremećaje kao što je hipotenzija, metaboličke promene, uključujući acidozu i hiperglikemiju i depresiju CNS-a u rasponu od letargije do kome. Intoksikacija obično ne napreduje dalje od ove prve faze kod pacijenata sa blagim do umerenim trovanjem. Druga faza, koja se ne javlja uvek, može se javiti 6 do 24 sata nakon ingestije i karakteriše je privremena remisija ili klinička stabilizacija.
- Tokom treće fazi, 12 do 48 sati nakon ingestije, gastrointestinalni simptomi se ponovo javljaju i može biti povezana sa sledećim efektima: šok, metabolička acidoza, teška letargija ili koma, nekroza jetre i žutica, hipoglikemija, poremećaji koagulacije, oligurija ili insuficijencija bubrega i mogući poremećaj funkcije miokarda.
- Četvrta faza se može javiti nekoliko nedelja nakon ingestije i karakteriše je gastrointestinalna opstrukcija i moguće kasno oštećenje funkcije jetre.

Lečenje treba započeti što je pre moguće. U zavisnosti od koncentracije gvožđa u serumu, preporučuje se upotreba helatnog sredstva (tj. deferoksamina).

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antianemik, gvožđe u drugim kombinacijama

**ATC šifra:** B03AE10

#### **Mehanizam dejstva**

Gvožđe je esencijalni mineralni nutrijent koji igra ključnu ulogu u mnogim fiziološkim funkcijama kao što su transport kiseonika, proizvodnja ATP-a, sinteza DNK i transport elektrona.

Gvožđe je centralni atom hem grupa koji su deo hemoglobina, tako da je neophodno za eritropoezu.

Preparati na bazi gvožđa omogućavaju ili sprečavaju nedostatka gvožđa kada su potrebe organizma za gvožđem povećane, ili su rezerve gvožđa nedovoljne.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Resorpcija gvožđa je aktivan proces koji se uglavnom odvija u duodenumu i proksimalnom delu jejunuma. Resorpcija se povećava kada se smanje rezerve gvožđa.

Bakar može pozitivno uticati na transport gvožđa u enterocitima.

Na resorpciju gvožđa može uticati istovremena upotreba određene hrane, pića ili istovremena primena određenih lekova (videti odeljke 4.4 i 4.5)

### Distribucija

U telu, gvožđe se uglavnom skladišti u koštanoj srži (eritroblasti) i eritrocitima. Gvožđe se skladišti u kompleksu kao feritin u jetri, slezini i koštanoj srži. U krvotoku, gvožđe se prenosi transferinom, uglavnom u koštanu srž gde se ugrađuje u hemoglobin.

### Biotransformacija

Gvožđe, bakar i mangan su joni metala, koji se ne metabolišu u jetri.

### Eliminacija

Prosečno izlučivanje gvožđa kod zdravih osoba je procenjeno na približno 1 mg/dan.

Glavni putevi eliminacije su gastrointestinalni trakt (deskvamacija enterocita, degradacija hema usled ekstrasvazacije eritrocita), urogenitalni trakt i koža.

Mangana i bakar se uglavnom izlučuju putem žuči.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Za svaku aktivnu supstancu, pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Glicerol;  
Glukoza, tečna;  
Saharoza;  
Limunska kiselina;  
Natrijum-citrat;  
Natrijum-benzoat (E211);  
Polisorbat 80;  
Boja „Caramel” (E 150 c)\*;  
Aroma tutti fruti\*\*;  
Voda, prečišćena

\*Boja „Caramel”:  
Glukoza;  
Amonijum hidroksid.

\*\*Tuti fruti aroma:  
Izoamil-acetat;  
Izoamil-butirat,  
Benzaldehid;  
Etil-metilfenilglicildat;  
Gama-undekalakton;  
Etilvanilin;  
Alkohol;  
Voda.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.



### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla tip III koja sadrži 10 mL oralnog rastvora. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi nalaze 2 kartonska uloška sa po 10 ampula (ukupno 20 ampula) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL BEOGRAD  
Milentija Popovića 5 v, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 000457569 2023

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:	10.12.2002.
Datum poslednje obnove dozvole:	04.04.2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2024.