

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TOT'HEMA, oralni rastvor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 10 mL rastvora sadrži 50,00 mg gvožđa (u obliku gvožđe (II) glukonata 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).

Za punu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor.

Bistar rastvor, tamnosmeđe boje. Moguće je prisustvo finog precipitata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje anemije uslijed nedostatka gvožđa kod odraslih, djece i dojenčadi.

Prevenција i liječenje nedostatka gvožđa kod trudnica, nedonoščadi, blizanaca ili dojenčadi čije su majke imale nedostatak gvožđa, kada je unos gvožđa hranom nedovoljan.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna ampula sadrži 50 mg elementarnog gvožđa.

Liječenje anemije uslijed nedostatka gvožđa:

Dojenčad iznad 1 mjeseca starosti i djeca: 3 mg elementarnog gvožđa/kg/dan, ne prelazeći 60 mg.

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega:

Generalno nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

Generalno nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).

Prevenција i liječenje nedostatka gvožđa:

Trudnice: 50 mg elementarnog gvožđa dnevno, odnosno 1 ampula dnevno tokom poslednja dva trimestra trudnoće (ili od četvrtog mjeseca).

Trajanje liječenja

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

Anemija uzrokovana nedostatkom gvožđa: nivo hemoglobina treba provjeriti 4 mjeseca nakon početka liječenja. Vrijeme daljih provjera zavisiće od stepena anemije. Trajanje liječenja je uglavnom 3 do 6 mjeseci, u zavisnosti od popunjenosti depoa gvožđa. Terapija se može eventualno produžiti u slučaju da uzrok anemije nije pod kontrolom. Liječenje se mora nastaviti za dodatna 3 mjeseca nakon normalizacije nivoa hemoglobina.

Način primjene

Oralna upotreba.

Prije upotrebe promućkati ampulu.

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

Poželjno je primijeniti lijek prije jela, ali vrijeme primjene i ponekad doza se može prilagoditi digestivnoj podnošljivosti.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Preopterećenje gvožđem zbog povećane intestinalne apsorpcije ili izmjenjenog metabolizma gvožđa (npr. hemohromatoza, talasemija, refraktarna anemija, aplastična anemija, sideroblastična anemija) ili prekomjernog parenteralnog unosa (npr. ponovljena ili hronična transfuzija).
- Anemija koja nije posljedica nedostatka gvožđa (npr. hemolitička anemija, megaloblastična anemija, anemija uzrokovana zapaljenjem).
- Vilsonova bolest.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Posebna upozorenja

- Ovaj lijek se ne preporučuje kao terapija hiposideremije udružene sa inflamatornim sindromom.
- Nadoknada gvožđem treba što prije biti udružena sa liječenjem uzroka gubitka gvožđa, kada god je moguće.
- Nenamjeran visok unos može dovesti do trovanja koje može biti fatalno, posebno kod djece (vidjeti dio 4.9).
- TOTHEMA se ne smije primjenjivati intravenozno.
- Slučajna aspiracija tokom primjene oralnog rastvora gvožđa može uzrokovati granulome, lezije ili nekrozu bronhijalne mukoze koji može rezultirati kašljem, hemoptizom i/ili bronhostenozom (čak i kada se aspiracija dogodila danima do mjesecima prije pojave ovih simptoma). Stariji pacijenti i pacijenti sa poteškoćama tokom gutanja su posebno u riziku od aspiracije. U slučaju sumnje na aspiraciju pacijenti treba da potraže medicinsku pomoć.
- Pacijenti sa rijetkim naslijeđnim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze ili insuficijencijom saharoza-izomaltaze, ne bi smijeli uzimati ovaj lijek.
- Prisustvo glukoze i saharoze može štetiti zubima, u slučaju produžene upotrebe (najmanje dvije nedjelje).
- Ovaj lijek sadrži 108 mg alkohola (etanol) u svakoj ampuli. Količina alkohola u 10 mL ovog lijeka je jednaka količini manjoj od 3 mL piva ili 2 mL vina. Mala količina alkohola u ovom lijeku neće imati nikakav značajan efekat.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) u ampuli od 10 mL, tj. zanemarljivu količinu natrijuma.
- Ovaj lijek sadrži 20 mg natrijum benzoata u ampuli od 10 mL. Natrijum benzoat može povećati žuticu (žutilo kože i očiju) kod novorođenčadi (starosti do 4 nedjelje).
- Pacijente sa disfunkcijom jetre uključujući alkoholnu bolest jetre, nelkoholnu bolest masne jetre i virusnim hepatitisom trebalo bi oprezno liječiti ovim lijekom, kao i pacijente sa gastrointestinalnim bolestima kao što su hronična inflamatorna bolest crijeva, stenoza crijeva, divertikula, gastritis i čir želuca.

- Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega mogu imati povećanu potrebu za gvoždem i zahtijevati dodatnu suplementaciju za liječenje nedostatka gvožđa ili anemije. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji nisu na dijalizi, posebno kod stadijuma 2-3, moguća je oralna suplementacija gvoždem ako se dobro podnose (vidjeti dio 4.2). Kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem funkcije bubrega na dijalizi (stadijum 5D) i potencijalno kod pacijenata u stadijumima 3-5, suplementaciju gvoždem treba primjeniti intravenozno. TOT'HEMA se ne smije primjenjivati intravenozno.
- Istovremena primjena velikih količina čaja ili kafe inhibira apsorpciju gvožđa (vidjeti dio 4.5).

Mjere opreza

- Prevencija nedostatka gvožđa kod dojenčadi je bazirana na ranom uvođenju raznolike hrane.
- Prema podacima objavljenim u literaturi, sluznica želuca i gastrointestinalnog trakta pacijenata koji su na terapiji na bazi gvožđa, može biti pigmentirana, što može ometati gastrointestinalnu operaciju (vidjeti dio 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju:

+ Gvožđe (soli) (parenteralna primjena):

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

Mjere opreza kod sledećih kombinacija:

+ Tetraciklini (oralna primjena):

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija tetraciklina i gvožđa.

Primjenu soli gvožđa sa tetraciklinima treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Fluorohinoloni:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija flurohinolona.

Primjenu soli gvožđa sa fluorohinolonom treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Antacidi i adsorbensi:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija gvožđa.

Iz predostrožnosti ove lijekove treba uzimati odvojeno od bilo kog drugog lijeka (više od 2 sata, ako je moguće).

+ Bifosfonati (oralna primjena):

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija bifosfonata.

Primjenu soli gvožđa treba odvojiti od primjene bifosfonata (za najmanje 30 minuta do više od 2 sata, ako je moguće).

+ Kalcijum:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija soli gvožđa.

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

+ Holestiramin:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija soli gvožđa.

Soli gvožđa treba uzimati 1 do 2 sata prije, ili 4 sata poslije uzimanja holestiramina.

+ Entakapon:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija entakapona i gvožđa zbog stvaranja helatnog kompleksa.

Primjenu soli gvožđa sa entakaponom treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Inhibitori integraze (HIV):

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija inhibitora integraze.

Primjenu soli gvožđa sa antiretroviroticima treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Biktegravir:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija biktegravira za skoro dvije trećine u slučaju istovremjene ingestije ili na prazan želudac.

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

+ Trientin:

Smanjena koncentracija serumskog gvožđa.

Primjenu soli gvožđa sa trientinom treba razdvojiti.

+ Karbidopa, levodopa:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija karbidope i levodope.

Primjenu soli gvožđa sa karbidopom i levodopom treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Metildopa:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija metildope (formiranje kompleksa).

Primjenu soli gvožđa sa metildopom treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Penicilamin:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija penicilamina.

Primjenu soli gvožđa sa penicilaminima treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Tiroidni hormoni:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija tireoidnih hormona.

Primjenu soli gvožđa sa tireoidnim hormonima treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Stroncijum:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija stroncijuma.

Primjenu soli gvožđa sa stroncijumom treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Cink:

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija cinka.

Primjenu soli gvožđa sa cinkom treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ Hrana :

Fitinske kiseline (cijela zrna), povrće, polifenoli (čaj, kafa, crveno vino), kalcijum (mlijeko, mliječni proizvodi) i neki proteini (jaja) značajno ometaju apsorpciju gvožđa.

Primjena soli gvožđa treba da bude odvojena od ovih namirnica za više od 2 sata, ako je moguće.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir:

+ Acetohidroksaminska kiselina

Smanjena gastrointestinalna apsorpcija dva lijeka formiranjem helata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni gvožđa u prvom trimestru trudnoće za procjenu rizika od malformacija.

Podaci iz kliničkih ispitivanja ne pokazuju nikakav uticaj suplementacije gvožđem tokom trudnoće na porođajnu težinu, prevremeno rođenje i neonatalnu smrt.

Studije na životinjama ne pokazuju nikakvu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Poslijedično, TOT'HEMA se može koristiti tokom trudnoće, ako je potrebno.

Dojenje

Gvožđe je prisutno u malim količinama u majčinom mlijeku. Njegova koncentracija je nezavisna od majčinog statusa gvožđa. Zbog toga se ne očekuju efekti na novorođenčad/dojenčad koja se doje.

Plodnost

U studijama na životinjama nisu primijećeni efekti na plodnost mužjaka ili ženke (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

TOT'HEMA nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih lijekom TOT'HEMA i neželjene reakcije prijavljene tokom postmarkentiškog praćenja navedene su prema MedRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti ispoljavanja upotrebom slijedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne mogu se procjeniti na osnovu dostupnih podataka).

<u>MedRA klasa sistem organa</u>	<u>Često</u>	<u>Nepoznata učestalost (ne može se procjeniti na osnovu dostupnih podataka)</u>
<u>Poremećaji imunskog sistema</u>		<u>Preosjetljivost, anafilaktička reakcija</u>
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>	<u>Konstipacija, djareja, gorušica, mučnina, povraćanje, crna stolica, distenzija abdomena, abdominalni bol</u>	<u>Gastrointestinalna iritacija, gastritis, gastrointestinalna pseudomelanoza*, prebojenost zuba**</u>
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		<u>Osip, pruritis, urtikarija, angioedem, alergijski dermatitis</u>

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

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja solima gvožđa, posebno kod male djece, uslijed slučajnog unosa. Unos oralne doze od 20 mg elementarnog gvožđa ili više na kilogram tjelesne težine može dovesti do simptoma intoksikacije. Unos više od 60 mg/kg može dovesti do ozbiljne toksičnosti. Ekvivalent od 200 do 250 mg elementarnog gvožđa se smatra potencijalno fatalnim. Akutno trovanje gvoždem može se javiti u četiri stadijuma:

- U prvoj fazi, koja se javlja do 6 sati nakon oralnog unosa, peovladava gastrointestinalna toksičnost, posebno povraćanje i dijareja. Drugi efekti mogu uključivati kardiovaskularne poremećaje kao što je hipotenzija, metaboličke promene, uključujući acidozu i hiperglikemiju i depresiju CNS-a u rasponu od letargije do kome. Pacijenti sa samo blagim do umereno blagim trovanjem, generalno ne napreduju nakon ove faze.
- Druga faza, koja se ne javlja uvijek, može se javiti 6 do 24 sata nakon ingestije i karakteriše je privremena remisija ili klinička stabilizacija.
- U trećoj fazi, 12 do 48 sati nakon unosa, gastrointestinalna toksičnost se ponavlja zajedno i može biti povezana sa sledećim efektima: šok, metabolička acidoza, teška letargija ili koma, hepatična nekroza i žutica, hipoglikemija,
- Četvrta faza se može javiti nekoliko nedjelja nakon ingestije i karakteriše je gastrointestinalna opstrukcija i moguće kasno oštećenje jetre.

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

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ANTIANEMICI, gvožđe u drugim kombinacijama

ATC kod: 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 ugrađenih u hemoglobin i stoga je neophodno za eritropoezu. Preparati gvožđa omogućavaju da se eliminiše nedostatak gvožđa u organizmu i spriječi njegovo pojavljivanje ukoliko postoji povećana potreba za gvoždem, ili nedovoljne zalihe gvožđa.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Apsorpcija gvožđa je aktivan proces koji se uglavnom odvija u duodenumu i proksimalnom djelu jejunuma. Apsorpcija se povećava kada se smanje zalihe gvožđa.

Distribucija

U tijelu, 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

Prosječno izlučivanje gvožđa kod zdravih osoba je procijenjeno na oko 1 mg/dan.

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

Glavni put izlučivanja mangana i bakra je putem žuči.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za svaku aktivnu supstancu nisu otkrili posebnu štetnost na ljude pri predloženim dozama na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti, ponavljanih doza toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

glicerol,
glukoza, tečna,
saharoza,
limunska kiselina,
natrijum citrat
natrijum benzoat,
polisorbat 80,
boja karamel (E150c)*,
aroma tutti frutti**,
voda, prečišćena,

*boja karamel: glukoza, amonijum hidroksid.

**tutti frutti aroma: izoamil acetat, izoamil butirat, benzaldehid, etilmetilfenilglicilat, gama undekalakton, etilvanilin, alkohol, voda.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

10 mL oralnog rastvora u ampuli.

Kutija sa 20 ampula.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Laboratoire Innotech International
22 Avenue Aristide Briand
Arcueil, Francuska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijek u promet)

INNOTHERA CHOUZY
Rue René Chantereau
Chouzy -sur-Cisse
41150 VALLOIRE-SUR-CISSE
Francuska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PHOENIX PHARMA d.o.o. Bijeljina
Donja Ljeljenča br.015b, Ljeljenča
Bijeljina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-9078/16 od 18.07.2017.