

## **ПРИЛОЖЕНИЕ I**

### **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**ТОТ'ХЕМА 50 mg/1,33 mg/0,70 mg/10 ml перорален разтвор**

**ТОТ'НЕМА 50 mg/1,33 mg/0,70 mg/10 ml oral solution**

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

- Желязо (като Ferrous gluconate hydrate).....50,00mg

- Манган ( като Manganese gluconate).....1,33mg

- Мед (като Copper gluconate) .....0,70mg

За ампула с перорален разтвор от 10 ml.

Помощни вещества с познат ефект: глюкоза (99 mg/ 10 ml), сукроза (3000 mg/ 10 ml), етанол (108 mg/ 10 ml), натриев бензоат (20 mg/ 10 ml).

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

То'хема е бистра тъмнокафява течност. Възможно е наличието на фина утайка.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Желязо-дефицитна анемия.

При непълноценно диетично хранене и за профилактика на железен дефицит при бременни и кърмачета, недоносени и близнаци, когато родилката е недохранена и когато не може да се осигури достатъчен прием на желязо с храната в организма

### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

#### Дозировка

Една ампула съдържа 50 mg елементарно желязо.

*Лечение на желязодефицитна анемия:*

Бebета след 1 месец: 3 mg елементарно желязо / kg / ден, без да надвишава 60 mg.

Възрастни: 100 до 150 mg елементарно желязо дневно, т.е. 2 до 3 ампули на ден, в единична или разделена доза.

*Пациенти с бъбречно увреждане:*

По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. Точка 4.4).

*Пациенти с чернодробно увреждане:*

По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4)

*Превантивно лечение на дефицит на желязо:*

- Бременни жени: 50 mg елементарно желязо дневно, т.е. 1 ампула на ден през последните два тримесечия на бременността (или от четвъртия месец).

### **Продължителност на лечението**

Лечението трябва да продължи достатъчно дълго, за да се излекува анемията (Hb, MCV) и / или да се възстановят запасите от желязо (серумен феритин, насищане с трансферин), които при възрастни са 600 mg за жените и 1200 mg за мъжете.

*Анемия поради дефицит на желязо:*

Нивата на хемоглобина трябва да се проверяват 4 седмици след започване на лечението. Времето за допълнителни проверки ще зависи от степента на анемия.

Продължителността на лечението обикновено е от 3 до 6 месеца в зависимост от изчерпването на запасите от желязо, за да се удължи в крайна сметка, ако причината за анемия не е под контрол

Лечението трябва да продължи още 3 месеца след нормализиране на нивото на Hb.

### **Начин на приложение**

Перорално.

Разклатете ампулата преди употреба.

Внимателно счупете ампулата от двете страни и изсипете съдържанието ѝ в чаша вода (подсладена или не) или във всяка друга безалкохолна напитка.

Това лекарство ще се прилага за предпочитане преди хранене, но времето на приложение и понякога дозата може да бъде адаптирана според храносмилателната поносимост.

### **4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Претоварване с желязо поради повишена чревна абсорбция или променен метаболизъм на желязото (напр. хемохроматоза, таласемия, рефрактерна анемия, апластична анемия, сидеробластична анемия) или поради прекомерно парентерално навлизане (напр. повторно или хронично кръвопреливане).
- Анемии с недостиг на желязо (напр. хемолитични анемии, мегалобластна анемия, възпаление).
- болест на Уилсън.

#### **4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

##### **СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

- Това лекарство не се препоръчва като лечение на хипосидеремия, свързана с възпалителни синдроми.
- Добавянето на желязо трябва да се извършва заедно с лечение на причините за загуба на желязо, когато е възможно.
- Случайният висок прием може да доведе до сериозна интоксикация, особено при малки деца (вж. точка 4.9)
- Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, малабсорбция на глюкоза-галактоза или недостатъчност на захараза-изомалтаза не трябва да приемат това лекарство.
- Наличието на глюкоза и захароза може да бъде вредно за зъбите в случай на продължителна употреба (поне 2 седмици).
- Това лекарство съдържа 108 mg алкохол (етанол) във всяка ампула от 10 ml. Количеството етанол в 10 ml от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 3 ml бира или 2 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има забележими ефекти.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на ампула от 10 ml, т.е. по същество „без натрий“.
- Това лекарство съдържа 20 mg натриев бензоат във всяка ампула от 10 ml. Натриевият бензоат може да увеличи жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородени бебета (на възраст до 4 седмици).
- Пациенти с чернодробна дисфункция, включително алкохолно чернодробно заболяване, неалкохолно мастно чернодробно заболяване и вирусен хепатит, трябва да бъдат внимателно лекувани с Тот'хема, както и пациенти със съществуващи стомашно-чревни заболявания като хронично възпалително чревно заболяване, стенози на червата, дивертикули, гастрит, стомашни и чревни язви.
- Пациентите с бъбречно увреждане може да имат повишена нужда от желязо. Пациентите с тежко и хронично бъбречно заболяване, които се нуждаят от еритропоетин, трябва да се лекуват внимателно; желязото трябва да се прилага интравенозно, тъй като орално приложеното желязо се абсорбира слабо при уремични индивиди (вж. точка 4.2). Тот'хема не трябва да се прилага интравенозно.
- Едновременният прием на големи количества чай или кафе инхибира абсорбцията на желязо (вж. точка 4.5).

##### **ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА**

- Превенцията на детския дефицит се основава на ранното въвеждане на разнообразна диета.
- Според данни, публикувани в литературата, лигавицата на стомаха и стомашно-чревния тракт на пациенти, получаващи лечение на базата на желязо, може да бъде пигментирана, което може да попречи на стомашно-чревната хирургия (вж. точка 4.8).

## **4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

### **Не се препоръчват комбинации**

#### **+ Желязо (соли) (инжекционен път):**

Липотимия или дори шок поради бързото освобождаване на желязото от неговата сложна форма и наситеността на трансферина.

### **Комбинации с предпазни мерки при употреба**

#### **+ Цикли (орален път):**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на циклинови антибиотици (образуване на комплекси).

Прилагането на желязни соли с циклинови антибиотици трябва да се разделя с повече от 2 часа (ако е възможно).

#### **+ Флуорохинолони, хормони на щитовидната жлеза, карбидопа, леводопа, метилдопа, пенициламин, стронций, цинк:**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на тези вещества.

Прилагането на желязни соли с тези вещества трябва да се разделя с повече от 2 часа (ако е възможно).

#### **+ Антиациди и адсорбенти**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на желязни соли.

Прилагането на желязни соли с антиациди и адсорбенти трябва да бъде разделено с повече от 2 часа (ако е възможно).

#### **+ Бисфосфонати (орално приложение):**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на бисфосфонати.

Прилагането на желязни соли трябва да бъде отделено от това на бисфосфонатите (поне 30 минути до повече от 2 часа, ако е възможно, в зависимост от бисфосфонатите).

#### **+ Калций**

#### **Намалена стомашно-чревна абсорбция на желязни соли.**

Солите на желязото трябва да се приемат между храненията, а не с калций.

#### **+ Холестирамин**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на желязни соли.

Желязните соли трябва да се приемат в рамките на 1 до 2 часа преди или 4 часа след поглъщане на холестирамин.

#### **+ Ентакапон**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на ентакапон и желязо поради хелатирането на желязото от ентакапон.

Прилагането на желязни соли с ентакапон трябва да се разделя с повече от 2 часа (ако е възможно).

#### **+ ХИВ интегразни инхибитори**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на HIV интегразни инхибитори.

Прилагането на железни соли с ХИВ интегразни инхибитори трябва да бъде разделено (с повече от 2 часа, ако е възможно).

#### **+ Биктегравир**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на биктегравир с почти две трети в случай на едновременно поглъщане или на гладно.

Вземете биктегравир поне 2 часа преди железните соли или по едно и също време, по време на хранене.

#### **+ Триентин**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на железни соли.

Прилагането на железни соли с триентин трябва да се разделя (с повече от 2 часа, ако е възможно).

#### **+ Храна**

Фитиновите киселини (пълнозърнести храни), зеленчуците, полифенолите (чай, кафе, червено вино), калцият (мляко, млечни продукти) и някои протеини (яйца) значително влошават усвояването на желязото.

Приемането на железни соли трябва да се отделя от тези храни с повече от 2 часа (ако е възможно).

#### **Комбинация, която трябва да се вземе предвид**

##### **+ Ацетохидроксамова киселина**

Намалена стомашно-чревна абсорбция на двата лекарствени продукта чрез хелатиране на желязо.

## **4.6. ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

### **Бременност**

Голямо количество данни за бременни жени (повече от 1000 изложени на резултата) не показват малформативна или фето / неонатална токсичност.

Тот'хема може да се използва по време на бременност, ако е клинично необходимо.

### **Кърмене**

Не са установени ефекти на железен глюконат при кърмачета при новородени / кърмачета на лекувани майки.

Тот'хема може да се използва по време на кърмене.

### **Фертилитет**

При проучвания върху животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжките или женските индивиди (вж. точка 5.3)

#### 4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Тот'хема не оказва или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания, проведени с Тот'хема и постмаркетингово наблюдение, са изброени според класификацията по MedDRA и по честота, като се използват следните категории:

много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ до $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ до $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ до $<1/1000$ ), много редки ( $<1/10000$ ), с неизвестна честота (не могат да бъдат оценени от наличните данни). <b>MedDRA система орган/ клас</b>	<b>Чести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на имунната система</b>		<i>Свръхчувствителност, анафилактична реакция.</i>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	<i>Запек, диария, киселини, гадене, повръщане, черни изпражнения (обичайни цветове), коремно раздуване, коремна болка.</i>	<i>Стомашно-чревно дразнене, гастрит, стомашно-чревна псевдомеланоза *. оцветени зъби **</i>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		<i>Обрив, сърбеж, уртикария, ангиоедем, алергичен дерматит.</i>

\* Според данните, публикувани в литературата, лигавицата на стомаха и стомашно-чревния тракт на пациенти, получаващи лечение на базата на желязо, може да бъде пигментирана, което може да попречи на стомашно-чревната хирургия.

\*\* Кафяви или черни петна по зъбите са обратими при прекратяване на лечението.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

#### **Изпълнителна агенция по лекарствата**

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**

Съобщени са случаи на предозирание с железни соли, особено при малки деца, при случайно поглъщане. Поглъщането на перорална доза от 20 mg елементарно желязо / kg телесно тегло или повече може да доведе до симптоми на интоксикация. Поглъщането на повече от 60 mg / kg може да доведе до тежка токсичност. Еквивалентът на 200 до 250 mg елементарно желязо / kg се счита за потенциално фатален. Острото отравяне с желязо може да възникне в четири етапа:

- В първата фаза, която настъпва до 6 часа след перорално поглъщане, преобладава стомашно-чревната токсичност, по-специално повръщането и диарията. Други ефекти могат да включват сърдечно-съдови нарушения като хипотония, метаболитни промени, включително ацидоза и хипергликемия, и депресия на ЦНС, варираща от летаргия до кома. Пациентите само с леко до умерено отравяне обикновено не напредват след тази първа фаза.
- Втората фаза, която не винаги се наблюдава, може да настъпи на 6 до 24 часа след поглъщането и се характеризира с временна ремисия или клинична стабилизация.
- В третата фаза, 12 до 48 часа след поглъщане, стомашно-чревната токсичност се повтаря заедно с шок, метаболитна ацидоза, тежка летаргия или кома, чернодробна некроза и жълтеница, хипогликемия, нарушения на коагулацията, олигурия или бъбречна недостатъчност и възможна миокардна дисфункция.
- Четвъртата фаза може да настъпи няколко седмици след поглъщане и се характеризира със стомашно-чревна обструкция и евентуално късно чернодробно увреждане

Лечението трябва да се започне възможно най-скоро в зависимост от серумните концентрации на желязо, препоръчва се използване на хелатиращ агент (т.е. дефероксамин).

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА**

Фармакотерапевтична група: АНТИАНЕМИЧНИ ПРЕПАРАТИ АТС код: **В03АЕ10**

##### **Механизъм на действие**

Желязото е основно минерално хранително вещество, което играе ключова роля в много физиологични функции като транспорт на кислород, производство на АТФ, синтез на ДНК и транспорт на електрони.

Желязото е централният атом на хем групите, вградени в хемоглобина и следователно е от решаващо значение за еритропоезата.

Железните препарати премахват дефицита на желязо в организма и предотвратяват появата му, ако има повишена нужда от желязо или твърде малко желязо в организма.



## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

### Абсорбция

Абсорбцията на желязо е активен процес, който се случва главно в дванадесетопръстника и проксималната йеюлум. Абсорбцията се увеличава, когато запасите от желязо намаляват.

Медта може да повлияе положително върху транспорта на желязо в ентероцитите. Абсорбцията на желязо може да бъде повлияна от едновременната употреба на някои храни, напитки или едновременното приложение на някои лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Разпределение

В организма желязото се съхранява най-вече в костния мозък (еритробласти) и еритроцитите. Желязото се съхранява в комплекс като феритин в черния дроб, далака и костния мозък. В кръвния поток желязото се транспортира чрез трансферин, главно до костния мозък, където се включва в хемоглобина.

### Биотрансформация

Желязото, медта и манганът са метални йони, които не се метаболизират от черния дроб.

### Елиминиране

Средната екскреция на желязо при здрави индивиди се оценява на около 1 mg / ден.

Основните пътища на елиминиране са стомашно-чревния тракт (отделяне на ентероцити, разграждане на хема от екстравазацията на еритроцитите), урогениталния тракт и кожата.

Основният път на отделяне на манган и мед е чрез жлъчката.

## 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

За всяко активно вещество неклиничните данни не разкриват особен риск за хората въз основа на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократни дози, генотоксичност, канцерогенен потенциал и токсичност завъзпроизводство и развитие.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицерол

глюкоза, течна

захароза

лимонена киселина

натриев цитрат

натриев бензоат

полисорбат 80

оцветител карамел\* (E 150c)

тути-фрути аромат\*\*

пречистена вода.

\* оцветител карамел: глюкоза; амониев хидроксид

\*\* тути-фрути аромат: изоамил ацетат; изоамил бутират; бензалдехид; етил метилфехилглицидат; гама ундекалактон; етилванилин; алкохол, вода.

## **6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Няма описани

## **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

2 години

## **6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни на деца.

## **6.5. ВИД И СЪДЪРЖАНИЕ НА ОПАКОВКАТА**

Перорален разтвор по 10 ml в ампула (в кафяво стъкло); картонени кутии по 20 броя ампули.

## **6.6 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ И РАБОТА**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL**

22 avenue Aristide Briand 94110 ARCUEIL - **Франция**

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per № 9700300

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15.05. 1997

Дата на последно подновяване: 06.12.2010.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА – ЮНИ 2022 г.**