

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tot'hema 5 mg/ 0,133 mg/ 0,07 mg/ ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra ampula (10 ml) satur

50 mg dzelzs (*Ferrum*), kas atbilst 399,73 mg dzelzs glikonāta hidrāta;  
1,33 mg mangāna (*Manganum*), kas atbilst 10,78 mg mangāna glikonāta;  
0,7 mg vara (*Cuprum*), kas atbilst 5 mg vara glikonāta.

1 ml šķīduma satur 5 mg dzelzs, 0,133 mg mangāna un 0,07 mg vara.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: glikoze (99 mg/10 ml), saharoze (3000 mg/10 ml), etilspirts (108 mg/10 ml), nātrija benzoāts 20 mg/10 ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Tot'hema ir caurspīdīgs, tumši brūns šķidrums. Iespējama nogulšņu klātbūtne.

### 4. KLĪNISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dzelzs deficīta anēmija.

Zāles paredzētas dzelzs deficīta profilaksei grūtniecēm un visu to dzelzs deficīta anēmiju gadījumos, kad organisms netiek pietiekoši nodrošināts ar vajadzīgo dzelzs daudzumu.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

Viena ampula satur 50 mg dzelzs.

Viens ml šķīduma satur 5 mg dzelzs.

##### **Dzelzs deficīta anēmijas ārstēšana**

- Zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma un bērniem: 3 mg dzelzs/ kg dienā, nepārsniedzot 60 mg dienā.

- Pieaugušajiem: 100 līdz 150 mg dzelzs dienā jeb 2 līdz 3 ampulas dienā. Dienas devu var sadalīt atsevišķās devās vai lietot vienu devu.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana parasti nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktā).

##### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana parasti nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktā).

### **Dzelzs deficīta profilakse**

- Grūtniecēm: 50 mg dzelzs dienā (1 ampula) grūtniecības pēdējos 2 trimestros (jeb no 4. grūtniecības mēneša).

### **Lietošanas ilgums**

Lietošanas ilgumam jābūt pietiekami ilgam, lai koriģētu anēmiju (Hb, MCV) un/vai atjaunotu dzelzs rezerves (feritīns, transferīna piesātinājums) organismā, kas pieaugušajiem ir: 600 mg sievietēm un 1200 mg vīriešiem.

Dzelzs deficīta anēmija:

Četras nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas jānosaka Hb līmenis. Turpmāko pārbaūžu laiks būs atkarīgs no anēmijas pakāpes. Dzelzs deficīta anēmijas gadījumā lietošanas ilgums ir no 3 līdz 6 mēnešiem, atkarībā no dzelzs rezervju izsīkšanas pakāpes, bet var būt arī ilgāk, ja anēmijas iemesls nav likvidēts.

Ārstēšana jāturpina vēl 3 mēnešus pēc Hb līmeņa normalizācijas.

### **Lietošanas veids**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas ampulu sakratīt.

Uzmanīgi nolauzt abus ampulas galus un ieliet ampulas saturu glāzē ar saldinātu vai nesaldinātu ūdeni vai jebkuru citu bezalkoholisku dzērienu.

Zāles ieteicams lietot pirms ēšanas, bet reizēm lietošanas laiku un devas lielumu jāpiemēro katra pacienta gremošanas trakta darbībai.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Palielināts dzelzs daudzums, ko izraisa pastiprināta dzelzs uzsūkšanās zarnās vai izmainīts dzelzs metabolisms, piemēram, hemohromatoze, talasēmija, refraktārā anēmija, aplastiskā anēmija, sideroplastiskā anēmija, vai pārmērīga parenterāla ievadīšana, piemēram, atkārtotas vai hroniskas asins pārliešanas gadījumos.

Anēmijas, kuru iemesls nav dzelzs deficīts, piemēram, hemolītiska anēmija, megaloplastiska anēmija vai iekaisuma izraisīta anēmija.

Vilsons slimība.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **Īpaši brīdinājumi**

Šīs zāles nav ieteicamas hiposiderēmijas ārstēšanai, kas saistīta ar iekaisuma sindromiem.

Ja vien tas ir iespējams, dzelzs deficīta ārstēšana ir jāapvieno ar dzelzs deficītu izraisošā iemesla ārstēšanu.

Nejauša pārdozēšana var izraisīt nopietnu intoksikāciju, īpaši maziem bērniem (skatīt 4.9. apakšpunktā).

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes–izomaltāzes nepietiekamību.

Glikoze un saharoze var kaitēt zobiem, ja šīs zāles lieto ilgstoši, piemēram, divas nedēļas vai vairāk.

Šīs zāles satur 108 mg etilspirta (alkohola) vienā ampulā (10 ml), kas ir ekvivalents mazāk kā 3 ml alus vai 2 ml vīna. Nelielajam alkohola daudzumam šajās zālēs nav būtiskas ietekmes.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ampulā (10 ml), - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Šīs zāles satur 20 mg nātrija benzoāta katrā ampulā (10 ml). Nātrija benzoāts var palielināt ādas un acu dzeltes risku jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Jābūt uzmanīgam, ārstējot ar Tot'hema:

- pacientus ar aknu darbības traucējumiem, t.s. alkohola izraisītu taukaino aknu slimību, nealkohola taukaino aknu slimību un vīrusu izraisītu hepatītu;
- pacientus ar esošām kuņģa un zarnu trakta slimībām, piemēram, hronisku zarnu iekaisumu, zarnu stenozēm, divertikulām, gastrītu, kuņģa un zarnu čūlām.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešamība pēc dzelzs var palielināties. Pacienti ar smagu un hronisku nieru slimību, kuriem nepieciešams eritropoētīns, jāārstē piesardzīgi; dzelzs jāievada intravenozi, jo perorāli lietots dzelzs slikti uzsūcas urēmiskiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktā).

Tot'hema nedrīkst ievadīt intravenozi.

Vienlaikus uzņemot lielu daudzumu tējas vai kafijas, tiek kavēta dzelzs uzsūkšanās (skatīt 4.5. apakšpunktā).

#### **Piesardzība lietošanā**

Zīdaiņu dzelzs deficīta profilakses pamatā ir uzņemamās pārtikas dažādošana.

Literatūrā publicētos datos ir minēts, ka pacientiem, kurus ārstē ar iekšķīgi lietojamu dzelzi, kuņģa un zarnu trakta gļotādas var būt pigmentētas. Tas var apgrūtināt kuņģa-zarnu trakta operācijas (skatīt 4.8. apakšpunktā).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### **Nevēlamās kombinācijas**

**Dzelzs**, tās sāļi, injekciju veidā:

lipotīmija, vai šoks, kas saistīti ar ātru dzelzs atbrīvošanos no kompleksiem un transferīna saturāciju.

##### **Kombinācijas, kuru gadījumā jāievēro piesardzība**

**Ciklīni** (lietojot iekšķīgi)

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina ciklīnu grupas antibiotisko līdzekļu uzsūkšanos kuņģa zarnu traktā (veidojas savienojumi).

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp ciklīnu grupas antibiotisko līdzekļu un dzelzs sāļu lietošanu.

**Fluorhinoloni, tiroīdie hormoni, karbidopa, levodopa, metildopa, penicilamīns, stroncijs, cinks**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina šo vielu uzsūkšanos.

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp šo vielu un dzelzs sāļu lietošanu.

**Antacīdie līdzekļi un adsorbenti**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina dzelzs sāļu uzsūkšanos.

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp antacīdo līdzekļu, adsorbentu un dzelzs sāļu lietošanu.

### **Bisfosfonāti** (lietojot iekšķīgi)

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina bisfosfonātu uzsūkšanos.

Nepieciešams ievērot vismaz 30 minūšu līdz 2 stundu starplaiku starp bisfosfonātu un dzelzs sāļu lietošanu. Starplaiks ir atkarīgs no bifosfonāta veida.

### **Kalcijs**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina dzelzs sāļu uzsūkšanos.

Dzelzs sāļus nepieciešams lietot starp ēdienreizēm un nekad kopā ar kalciju.

### **Holestiramīns**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina dzelzs sāļu uzsūkšanos.

Dzelzs sāļus nepieciešams lietot 1 līdz 2 stundas pirms vai 4 stundas pēc holestiramīna lietošanas.

### **Entakapons**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina gan entakapona, gan dzelzs sāļu uzsūkšanos, jo veidojas dzelzs helāts.

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp dzelzs sāļu un entakapona lietošanu.

### **HIV intergrāzes inhibitori**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina HIV intergrāzes inhibitoru uzsūkšanos.

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp dzelzs sāļu un HIV intergrāzes inhibitoru lietošanu.

### **Biktegravīrs**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem vai lietošana tukšā dūšā samazina biktegravīra uzsūkšanos pat par divām trešdaļām.

Lietojiet biktegravīru vismaz 2 stundas pirms dzelzs sāļiem vai vienlaicīgi ēdienreizes laikā.

### **Trientīns**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina dzelzs sāļu uzsūkšanos.

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp dzelzs sāļu un trientīna lietošanu.

### **Uzturs**

Fitīnskābes (veseli graudi), dārzeņi, polifenoli (tēja, kafija, sarkanvīns), kalcijs (piens, piena produkti) un daži proteīni (olas) ievērojami pasliktina dzelzs uzsūkšanos.

Ja iespējams, nepieciešams ievērot vismaz 2 stundu starplaiku starp dzelzs sāļu un šo pārtikas produktu un dzērienu lietošanu.

### **Kombinācijas, kuras jāņem vērā**

#### **Acetohidroksiamīnskābe**

Vienlaicīga lietošana ar dzelzs sāļiem samazina abu vielu uzsūkšanos, jo veidojas dzelzs helāts.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Pieejamos datos par vairāk nekā 1000 grūtniecībām netika novērota malformatīva vai toksiska ietekme auglim vai jaundzimušajam.

Nepieciešamības gadījumā šīs zāles drīkst lietot grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Netika novērota ietekme uz jaundzimušajiem vai zīdaiņiem, kuru mātes krūtsbarošanas laikā tika ārstētas ar dzelzs glikonātu.

Šīs zāles drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Pētījumos uz dzīvniekiem netika novērota ietekme uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktā).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

#### **TOT'HEMA NEIETEKMĒ VAI NENOZĪMĪGI IETEKMĒ SPĒJU VADĪT TRANSPORTLĪDZEKĻUS UN APKALPOT MEHĀNISMUS.**

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Blakusparādību biežums, kas novērots klīniskajos pētījumos ar Tothema, novērtēts atbilstoši MedDRA orgānu sistēmas klasei/ biežumam. Biežums tiek definēts kā: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmas klase	Bieži	Biežums nav zināms, nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>		Paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija
<b>Kuņģa zarnu trakta traucējumi</b>	Aizcietējums, caureja, dedzināšanas sajūta kuņģī, slikta dūša, vemšana, fēču krāsas izmaiņas (melns fēces), vēdera uzpūšanās, sāpes vēderā.	Kuņģa-zarnu trakta kairinājums, gastrīts, gastrointestināla pseidomelanoze*. Zobu iekrāsošanās**
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		Izsitumi, nieze, nātrene, angioedēma, alergisks dermatīts.

\* Literatūrā publicētos datos ir minēts, ka pacientiem, kurus ārstē ar iekšķīgi lietojamu dzelzi, kuņģa un zarnu trakta gļotādas var būt pigmentētas. Tas var apgrūtināt kuņģa-zarnu trakta operācijas.

\*\* Zobu emaljas iekrāsošanās, kas izzūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**

Ir ziņots par pārdozēšanas gadījumiem ar dzelzs sāļiem galvenokārt maziem bērniem pēc nejaušas, pārlietu lielas devas norīšanas. Norijot 20 mg/kg tīra dzelzs vai vairāk, var rasties intoksikācijas pazīmes. Norijot vairāk kā 60 mg/kg, var rasties smaga saindēšanās. Par potenciālu letālu devu uzskata 200 - 250 mg elementāra dzelzs. Akūtu saindēšanos ar dzelzi var iedalīt 4 fāzēs:

#### Pirmā fāzē, 6 stundu laikā pēc intoksikācijas

Novēro gremošanas trakta traucējumus - vemšanu un caureju. Citas pazīmes ir kardiovaskulāri traucējumi, piemēram, hipotensija, vielmaiņas izmaiņas, ieskaitot metabolo acidozi un hiperglikēmiju, centrālās nervu sistēmas nomākums, no letarģijas līdz komai. Vieglas vai vidēji smagas intoksikācijas gadījumā pacientam parasti neiestājas nākamās fāzes.

Otrā fāze, 6 līdz 24 stundas pēc pārdozēšanas

To raksturo īslaicīga uzlabošanās vai klīniskā stabilizācija.

Trešā fāzē, 12 līdz 48 stundas pēc pārdozēšanas

Var atkārtoties kuņģa-zarnu trakta toksicitāte kopā ar šoku, metabolo acidozi, smagu letargiju vai komu, aknu nekrozi un dzelti, hipoglikēmiju, asins recēšanas traucējumiem, oligūriju vai nieru mazspēju un iespējamu miokarda disfunkciju.

Ceturrtā fāzē, vairākas nedēļas pēc pārdozēšanas

Var rasties kuņģa-zarnu trakta obstrukcija un novēlots aknu bojājums.

Ārstēšana jāuzsāk pēc iespējas ātrāk. Atkarībā no dzelzs koncentrācijas serumā, jālieto helātus veidojošs līdzeklis, piemēram, deferoksamīns.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

**Farmakoterapeitiskā grupa:** ANTIANĒMISKI LĪDZEKĻI.

**ATĶ kods:** B03AE10.

Darbības mehānisms

Dzelzs ir nozīmīga minerālviela, kurai ir būtiska loma daudzās fizioloģiskajās funkcijās, piemēram, skābekļa transportā, ATF ražošanā, DNS sintēzē un elektronu transportā.

Dzelzs ir hemoglobīna hēma grupas centrālais atoms, tāpēc tas ir būtisks eritropoēzes nodrošināšanā.

Dzelzs preparāti novērš dzelzs deficītu organismā. Tie novērš arī iespējamu dzelzs deficīta rašanos, ja organismā ir palielināta nepieciešamība pēc dzelzs un tā organismā ir par maz.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Uzsūkšanās galvenokārt notiek divpadsmitpirkstu zarnā un tievās zarnas proksimālajā daļā. Uzsūkšanās procents palielinās, ja ir dzelzs trūkums organismā.

Varš var pozitīvi ietekmēt dzelzs transportu enterocītos. Dzelzs uzsūkšanos var ietekmēt vienlaicīga noteiktu pārtikas produktu un dzērienu lietošana, vai atsevišķu zāļu vienlaicīga lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktos).

Izkliede

Organismā dzelzs galvenokārt uzkrājas kaulu smadzenēs (eritroblastos) un eritrocītos. Tas var uzkrāties dzelzs kompleksa veidā (feritīns) aknās, liesā un kaulu smadzenēs. Asinsritē dzelzi uz kaulu smadzenēm transportē transferīns, kur tas tiek iekļauts hemoglobīna sastāvā.

Biotransformācija

Dzelzs, varš un mangāns ir metālu joni, kas netiek metabolizēti aknās.

Eliminācija

Parasti vesels cilvēks zaudē aptuveni 1 mg dzelzs dienā.

Dzelzs galvenokārt izdalās caur kuņģa-zarnu traktu (ar enterocītiem, hēma sadalīšanās rezultātā eritrocītu ekstravazācijas laikā), caur uroģenitālo traktu un ādu.

Galvenais mangāna un vara izdalīšanās ceļš ir caur žulti.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nekliniskajos standartpētījumos iegūtie dati par katras aktīvās vielas farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Glicerīns, glikozes šķīdums, saharoze, citronskābe, nātrija citrāts, nātrija benzoāts (E211), polisorbāts 80, karameļu krāsviela (E150c) \*, Tutti frutti aromatizētājs\*\*, attīrīts ūdens.

\* Karameļu krāsvielas sastāvs: saharoze, amonija hidroksīds.

\*\* Tutti frutti aromatizētāja sastāvs: izoamilacetāts, izoamilbutirāts, benzaldehīds, etilmetilfenilglicidāts, gamma undekalaktons, etilvanilīns, etilspirts, ūdens.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Iekšķīgi lietojams šķīdums 10 ml brūnas krāsas stikla ampulā.  
Kastītē 20 ampulas.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL  
22, avenue Aristide Briand  
94 110 ARCUEIL,  
FRANCIJA

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

98-0690

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 11. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 2. decembris.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

07/2022