

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tot'Hema®, 50 mg/10 mL + 1,33 mg/10 mL + 0,7 mg/10 mL, oralni rastvor
gvožđe, mangan, bakar

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula sa 10 mL 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 spisak svih ekscipijenasa, pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor u ampuli.

Bistar rastvor tamno braon boje. Moguće je prisustvo finog precipitata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje anemije uslijed nedostatka gvožđa kod odraslih, djece i odojčadi.
- Prevencija i liječenje nedostatka gvožđa kod trudnica, prijevremeno rođene novorodjenčadi, blizanaca ili odojčadi 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:

Odojčad iznad 1 mjeseca starosti i djeca: 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 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 ili 1 ampula za vrijeme posljednja dva trimestra trudnoće (ili od četvrtog mjeseca).

Trajanje liječenja:

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

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

Lijek je poželjno uzeti prije jela, ali vrijeme upotrebe i ponekad doza može biti podešena prema individualnoj digestivnoj toleranciji.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Preopterećenje gvoždem zbog povećane intestinalne resorpcije ili izmijenjenog metabolizma gvožđa (npr. hemohromatoza) talasemija, refraktarna anemija, aplastična anemija, sideroblastična anemija) ili prekomjernog parenteralnog unosa (npr. ponovljena ili dugotrajna 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

- Ovaj lijek se ne preporučuje za liječenje hiposideremije uz inflamatorni sindrom.
- Nadoknada gvoždem treba da je što je prije moguće udružena sa terapijom uzroka nedostatka gvožđa.
- Nenamjerna visok unos može dovesti do trovanja koje može biti fatalno, posebno kod djece (vidjeti dio 4.9).
- Tot'Hema 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 naslijednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze ili insuficijencijom saharoza-izomaltaze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Prevenција nedostatka gvožđa kod odojčadi je bazirana na ranom uvođenju raznolike hrane.
- Prisustvo glukoze i fruktoze može štetiti po zubima, u slučaju produžene upotrebe (najmanje 2 nedjelje).

- Ovaj lijek sadrži 108 mg etanola (alkohola), 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 primjetne efekte.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) u ampuli od 10 mL, u suštini je “bez natrijuma”.
- Ovaj lijek sadrži 20 mg natrijum benzoata u ampuli od 10 mL. Natrijum benzoat može povećati žuticu (žutilo kože i očiju) kod novoređenčadi (starosti do 4 nedjelje).
- Pacijente sa disfunkcijom jetre uključujući alkoholnu bolest jetre, nealkoholnu 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 zahtjevati 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 suplemenacija gvoždem ako se dobro podnose (videti 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 (videti deo 4.5).

Mjere opreza

- Prevenција nedostatka gvožđa kod odojčadi 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 (videti deo 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Kombinacije koje se ne preporučuju:

+ **Gvožđe (soli)** (parenteralna primjena):

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

Mjere opreza kod slijedećih kombinacija:

+ **Tetraciklini** (oralna upotreba):

Smanjena gastrointestinalna resorpcija tetraciklina i gvožđa.

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

+ **Fluorohinoloni:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija fluorohinolona. Primjenu soli gvožđa sa fluorohinolonima treba razdvojiti (za više od 2 sata ako je moguće).

+ **Antacidi i adsorbensi:**

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

+ **Bifosfonatima** (oralna upotreba):

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

+ **Kalcijum:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija soli gvožđa.

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

+ **Holestiramin:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija soli gvožđa.

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

+ **Entakapon:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija 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 resorpcija inhibitora integraze.

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

+ **Biktegravir:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija biktegravira za skoro dvije trećine u slučaju istovremene 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 resorpcija karbidope i levodope.

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

+ **Metildopa:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija metildope (formiranje kompleksa).

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

+ **penicilamini:**

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

+ **Tiroidni hormoni:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija tiroksina. Primjenu soli gvožđa sa tiroidnim hormonima treba razdvojiti (za više od 2 sata, ako je moguće).

+ **Stroncijum:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija stroncijuma.

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

+ **Cink:**

Smanjena gastrointestinalna resorpcija cinka.

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

+ **Hrana:**

Fitinske kiseline (cela zrna), povrće, polifenoli (čaj, kafa, crveno vino), kalcijum (mleko, mlečni proizvodi) i neki proteini (jaja) značajno ometaju resorpciju 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 resorpcija 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, prijevremeno rođenje i neonatalnu smrt.

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

Poslijedično, lijek 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/odojčad koja se doje.

Plodnost

U studijama na životinjama nijesu primjećeni efekti na plodnost mužjaka ili ženke (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Lijek TOT'HEMA nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije uočene tokom kliničkih ispitivanja sprovedenih sa lijekom Tot'Hema i neželjene reakcije prijavljene tokom postmarkentinškog praćenja, navedene su u skladu sa MEDRA klasom sistema organa i učestalosti ispoljavanja upotrebom slijedećih kategorija: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može 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>
Poremećaji imunskog sistema		<u>Preosjetljivost, anafilaktička reakcija</u>
Gastrointestinalni poremećaji	<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 sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za lijekove i medicinska sredstva
 Odjeljenje za farmakovigilancu
 Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280
 fax: +382 (0) 20 310 581
www.cinmed.me
nezeljenadejstva@cinmed.me
 putem IS zdravstvene zaštite

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 telesne 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, prevladava gastrointestinalna toksičnost, posebno povraćanje i dijareja. Drugi efekti mogu uključivati kardiovaskularne poremećaje kao što je hipotenzija, metaboličke promjene, 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. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ANTIANEMIK, 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. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija gvožđa je aktivan proces koji se uglavnom odvija u duodenumu i proksimalnom dijelu jejunuma. Resorpcija 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 gdje 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. Pretklinički podaci o bezbjednosti

Pretklinički 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. Lista pomoćnih supstanci (ekscipijenas)

Glicerol;

Glukoza, tečna;

Saharoza;

Limunska kiselina;

Natrijum-citrat,;

Natrijum-benzoat;
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. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od tamnog stakla koja sadrži 10 mL rastvora.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 kartonska uloška sa po 10 ampula (ukupno 20 ampula) i Uputstvo za lijek.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

Evropa Lek Pharma d.o.o. Podgorica
Kritskog odreda 4/1, 81000 Podgorica, Crna Gora

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

9. DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.12.2013.

Datum posljednje obnove dozvole:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.