

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TOTILEM 60 mg/0,4 mg филмирани таблетки
TOTYLEM 60 mg/0,4 mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20240026
Разрешение №	67409 30-12-2024
BG/MA/MP -	
Информация №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Желязо (като железен глюконат хидрат)/ Iron (as Ferrous Gluconate Hydrate)..... 60,000 mg
Фолиева киселина (като хидрат на фолиевата киселина)/ Folic acid (as Folic acid hydrate)..0,400 mg
В една филмирана таблетка.

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 158 mg лактоза.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Перленорозова, кръгла филмирана таблетка с диаметър 12 mm и дебелина 7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика и лечение на железен дефицит с повишена нужда от фолиева киселина по време на бременност, след раждане и кърмене.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

1 таблетка дневно (60 mg желязо и 0,4 mg фолиева киселина).

Продължителност на лечението

В случай на профилактично лечение бременните жени трябва да се лекуват в продължение на 6 месеца или, ако не може да се постигне 6-месечно лечение по време на бременността, да продължат профилактиката в следродилния период (6 до 12 седмици след раждането).

В случай на недостиг на желязо, продължителността на употребата трябва да бъде достатъчно дълга, за да се възстановят запасите от желязо (серумно желязо, серумен трансферин и рецептор и коефициент на насищане на трансферина).

Серумните нива на хемоглобин и феритина трябва да се проверят 8 седмици след започване на лечението. Необходимостта от последващо наблюдение е по преценка на лекаря. При бременни жени тези тестове трябва да се повторят поне веднъж през втория триместър.

Деца и юноши

Продуктът не е предназначен за употреба в педиатричната популация, тъй като е показан само при жени по време на бременност, след раждане и кърмене.

Пациенти в старческа възраст

Продуктът не е предназначен за употреба при хора в старческа възраст, тъй като е показан само при жени по време на бременност, след раждане и кърмене.

Пациенти с бъбречно увреждане



По принцип не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Въпреки това, в случай на тежко бъбречно увреждане, желязото трябва да се прилага интравенозно.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

Перорална употреба.

Таблетките не трябва да се смучат, дъвчат или държат в устата, а да се поглъщат цели с чаша вода (вж. точка 4.4). Таблетките трябва да се приемат преди хранене или по време на хранене, в зависимост от стомашно-чревната поносимост, като се вземат предвид възможните взаимодействия с някои храни (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Претоварване с желязо като хемосидероза или хемохроматоза, нормо- или хиперсидеремична анемия като таласемия, рефрактерна анемия, апластична анемия.

Нежелязодефицитни анемии (като хемолитична анемия, мегалобластна анемия с дефицит на витамин B12).

Повтарящи се или хронични кръвопреливания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Добавянето на желязо няма ефект върху необичайно ниските концентрации на желязо в кръвта, свързани с възпалителни синдроми.

Добавянето на желязо трябва, доколкото е възможно, да се комбинира с лечение на причината.

Пациентите със съществуващи стомашно-чревни заболявания, като хронични възпалителни заболявания на червата, чревни стенози, дивертикули, гастрит, стомашни и чревни язви, трябва да се лекуват внимателно с ТОТИЛЕМ.

Метаболизмът на фолиевата киселина и метаболизмът на витамин B₁₂ са тясно свързани, така че недостигът на който и да е от двата витамина води до мегалобластна анемия и/или припокриващи се неврологични прояви. Прилагането на фолиева киселина при недостиг на витамин B₁₂ не предотвратява появата на клинични признаци и може да доведе до неврологичен, а по-късно и до хематологичен рецидив. Поради това е необходимо да се изключи дефицит на витамин B12 преди лечението с ТОТИЛЕМ.

При пациенти с клинично значим недостиг на фолиева киселина е необходим продукт с високо съдържание на фолиева киселина.

Пациентите с нарушения в поглъщането могат да бъдат изложени на риск от язва на фаринкса и лезии на хранопровода.

Аспирацията на железни таблетки може да причини некроза на бронхиалната лигавица, което може да доведе до кашлица, хемоптиза, бронхостеноза и/или белодробна инфекция (дори ако аспирацията е станала дни или месеци преди появата на тези симптоми). Пациентите, които имат затруднения при преглъщане, трябва да се лекуват с таблетки с желязо само след внимателна оценка на индивидуалния риск от аспирация. Трябва да се обмисли употребата на алтернативна лекарствена форма. Пациентите трябва да потърсят лекарска помощ при съмнение за аспирация (вж. точка 4.8).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, т.е. по-малко от 1 mmol натрий на доза, е "без натрий".

Поради риск от оцветяване на зъбите и разязвяване на устата, гърлото и хранопровода, таблетките не трябва да се смучат, дъвчат или държат в устата, а да се поглъщат цели с чаша вода.



Този лекарствен продукт може да промени цвета на изпражненията (черен) без клинични последици.

Според данни, публикувани в литературата, лигавицата на стомаха и стомашно-чревния тракт на пациенти, получаващи лечение на основата на желязо, може да бъде пигментирана, което може да интерферира със стомашно-чревна операция (вж. точка 4.8).

Пациентите с чернодробна дисфункция, включително алкохолна чернодробна болест, неалкохолна чернодробна стеатоза и вирусен хепатит, трябва да бъдат внимателно лекувани с ТОТИЛЕМ.

При пациенти с бъбречно увреждане потребността от желязо може да се увеличи. Пациентите с тежко и хронично бъбречно заболяване, които се нуждаят от еритропоетин, трябва да се лекуват с повишено внимание и желязото трябва да се прилага интравенозно, тъй като перорално приложеното желязо се абсорбира в ниска степен при уремични индивиди (вж. точка 4.2).

Едновременният прием на големи количества чай или кафе възпрепятства абсорбцията на желязо (вж. точка 4.5).

Случаен висок прием може да доведе до тежка интоксикация, особено при малки деца (вж. точка 4.9).

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен дефицит на лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху ТОТИЛЕМ

Непрепоръчителни комбинации

Желязо (соли на желязото) (чрез инжектиране)

Липотимия или дори шок, дължащ се на бързото освобождаване на желязото от комплексната му форма и насищането с трансферин.

Комбинации, изискващи предпазни мерки за употреба

Калций

Намалена стомашно-чревна абсорбция на железни соли.

Железните соли трябва да се приемат между храненията, а не с калций.

Холестирамин

Намалена стомашно-чревна абсорбция на железни соли.

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

Антиациди (вкл. алуминиеви, калциеви и магнезиеви соли), инхибитори на протонната помпа и адсорбенти

Намалена стомашно-чревна абсорбция на железни соли.

Приемът на железни соли трябва да бъде отделен от антиациди и адсорбенти с повече от 2 часа (ако е възможно).

Триентин

Намалена стомашно-чревна абсорбция на железни соли.

Приемът на железни соли трябва да бъде отделен от триентин с повече от 2 часа (ако е възможно).

Хранителни продукти

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

Приемът на железни соли трябва да бъде отделен от тези храни с повече от 2 часа (ако е възможно).



Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Антагонисти на фолиевата киселина

Антагонистите на фолиевата киселина, като метотрексат или сулфасалазин, могат да намалят ефекта на фолиевата киселина поради антагонистичните си свойства.

Хлорамфеникол

Едновременното приложение на хлорамфеникол и фолиева киселина може да наруши хемопоезичния отговор към фолиевата киселина.

5-флуороурацил и други перорални флуоропиримидини

Както цитостатичните, така и нежеланите ефекти на 5-флуороурацил и други перорални флуоропиримидини могат да бъдат потенцирани от съпътстващото приложение на високи дози фолиева киселина.

Ефекти на ТОТИЛЕМ върху други лекарствени продукти.

Комбинации, изискващи предпазни мерки за употреба

Бифосфонати (перорален път)

Намалена стомашно-чревна абсорбция на бифосфонатите.

Приемът на желязни соли трябва да бъде отделен от бифосфонатите (по възможност с поне 30 минути до повече от 2 часа, в зависимост от бифосфоната).

Тетрациклини (перорален път)

Намалена стомашно-чревна абсорбция на тетрациклините (образуване на комплекси).

Приемът на желязни соли трябва да бъде отделен от тетрациклините с повече от 2 часа (ако е възможно).

Ентакапон

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

Приемът на желязни соли трябва да бъде отделен от ентакапон с повече от 2 часа (ако е възможно).

Флуорохинолони, хормони на щитовидната жлеза, карбидона, леводопа, метилдопа, пенициламин, стронций, цинк

Намалена стомашно-чревна абсорбция на тези вещества.

Приемът на желязни соли трябва да бъде отделен от тези вещества с повече от 2 часа (ако е възможно).

Инхибитори на ХИВ интегразата

Намалена стомашно-чревна абсорбция на инхибиторите на ХИВ интегразата в случай на едновременна употреба на гладно.

Железните соли трябва да се приемат заедно с инхибиторите на ХИВ интегразата или отделно (с повече от 2 часа, ако е възможно), или заедно с храна.

Фенобарбитал, примидон, фенитоин, фосфенитоин, карбамазепин, фенетурид

Плазмените концентрации на тези антиконвулсанти намаляват поради засилване на техния метаболизъм, в който фолатът е един от кофакторите.

Необходимо е клинично наблюдение, контрол на плазмените концентрации на антиепилептичното лекарство и коригиране на дозата, ако е необходимо, по време на приемане на фолиева киселина и след прекратяването му.

Комбинация, която трябва да се вземе под внимание

Ацетохидроксимова киселина



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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голямо количество данни за бременни жени (повече от 1000 експонирани жени) не показват малформативна или фето/неонатална токсичност. ТОТИЛЕМ може да се използва по време на бременност, ако е клинично необходимо.

Кърмене

Желязото и фолиевата киселина се екскретират в човешкото мляко, но при терапевтични дози на ТОТИЛЕМ не се очакват ефекти върху кърмените новородени/кърмачета. ТОТИЛЕМ може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефектите на желязния глюконат и фолиевата киселина върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е провеждано проучване с ТОТИЛЕМ за оценка на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. ТОТИЛЕМ не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти са изброени в съответствие с класификацията на органите по системата MedDRA и са цитирани по-долу като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системно-органни класове	Чести	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност, анафилактична реакция
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Бронхиална стеноза, белодробна некроза (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, диария, подуване на корема, болки в корема, гадене, киселини, повръщане, черни изпражнения (обичаен цвят).	Оцветени зъби*, дразнене на стомашно-чревния тракт, гастрит, стомашно-чревна псевдомеланоза**, язва в устата, язва на фаринкса***, увреждане на хранопровода.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария, ангиоедем, алергичен дерматит.

* Кафявите или черните петна по зъбите са обратими след прекратяване на лечението.

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

*** Пациентите с нарушения в поглъщането могат да бъдат изложени на риск от увреждане на хранопровода или от некроза на бронхите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването на лекарствения продукт е важно. Това позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават за всички подозирани нежелани реакции чрез националната система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщава се за случаи на предозиране с желязни 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 смъртоносен.

Острото отравяне с желязо може да протече в пет стадия:

- В първия стадий (от 0,5 до 6 часа) пациентът проявява предимно стомашно-чревни симптоми, включително коремна болка, повръщане, диария, хематемеза и хематохезия. Пациентите с леки или умерено тежки интоксикации обикновено не преминават отвъд тази първа фаза.
- Вторият стадий (от 6 до 24 часа), който невинаги се наблюдава, представлява очевидна фаза на възстановяване, тъй като стомашно-чревните симптоми на пациента могат да отзвучат въпреки токсичните количества желязо, които се абсорбират.
- Третият стадий (от 6 до 72 часа) се характеризира с повторна поява на стомашно-чревни симптоми, шок и метаболитна ацидоза. В този стадий се наблюдават желязо-индуцирана коагулопатия, чернодробна дисфункция, кардиомиопатия и бъбречна недостатъчност.
- Четвъртият стадий (от 12 до 96 часа) се характеризира с повишаване на нивата на аминотрансфераза и възможна прогресия до чернодробна недостатъчност.
- Петият стадий (от 2 до 8 седмици) представя последиците от заздравяването на увредената лигавица на стомашно-чревния тракт, включително белези и обструкция на пилора или проксималната част на тънките черва.

Преминаването от етап в етап може да бъде много бързо и не всеки пациент преминава през всички етапи.

Лечението, състоящо се от стомашна промивка с 1% разтвор на натриев бикарбонат, трябва да започне възможно най-скоро. В зависимост от концентрацията на желязо в серума може да се препоръча използването на хелатиращ агент, като най-специфичен е дефероксаминът.

Установено е, че приемът на прекомерни дози фолиева киселина води до психични, стомашно-чревни и разстройства на съня. Дозата фолиева киселина, съдържаща се в ТОТИЛЕМ, е много ниска и поради това рискът от токсичност, свързан с предозиране, е много нисък.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АНТИАНЕМИЧНИ ПРЕПАРАТИ, АТС код: B03AA05.

СВЪРЗАНИ С ЖЕЛЯЗОТО:



Желязото е основен минерален хранителен елемент, който играе ключова роля в много физиологични функции, като пренос на кислород, производство на АТФ, синтез на ДНК и пренос на електрони.

Механизъм на действие

Желязото е централният атом на хем-групите в хемоглобина и е от съществено значение за еритропоезата.

СВЪРЗАНИ С ФОЛИЕВАТА КИСЕЛИНА:

Механизъм на действие

Фолиевата киселина (фолат) действа като коензим при преноса на въглеродни атоми в биосинтеза на пуринови нуклеотиди и дезокситимидин монофосфат, необходими за синтеза на ДНК и РНК. Като цяло растежът и размножаването на клетките изискват значителни количества фолиева киселина (фолат): тъкани на нервната система и еритроцити.

5.2 Фармакокинетични свойства

СВЪРЗАНИ С ЖЕЛЯЗОТО:

Абсорбция

Абсорбцията на желязо е активен процес, който протича главно в дванадесетопръстника и проксималния йеюnum. Абсорбцията се увеличава, когато запасите от желязо са намалени. Абсорбцията на желязо може да бъде повлияна от едновременната употреба на някои храни, напитки или от едновременното прилагане на някои лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 4.5).

Разпределение

В организма желязото се съхранява предимно в костния мозък (еритробластите) и еритроцитите. Желязото се съхранява в комплекс под формата на феритин в черния дроб, слезката и костния мозък. В кръвообращението желязото се транспортира от трансферина предимно до костния мозък, където се включва в хемоглобина.

Биотрансформация

Желязото е метален йон, който не се метаболизира от черния дроб.

Елиминиране

Средната екскреция на желязо при здрави хора се оценява на около 1 mg/ден. Основните пътища за елиминиране са стомашно-чревният тракт (изхвърляне на еритроцити, разграждане на хема при екстравазация на еритроцити), пикочо-половият тракт и кожата.

СВЪРЗАНИ С ФОЛИЕВАТА КИСЕЛИНА:

Абсорбция

Фолиевата киселина (фолат) се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт, главно в проксималната част на тънките черва.

Разпределение

Фолатът се разпределя в цялото тяло. Основното място за съхранение на фолат е черният дроб. Фолатът се секретира в кърмата.

Биотрансформация

Фолатът се превръща в активна метаболитна форма, 5-метилтетрахидрофолат, в плазмата и черния дроб. Фолиевите метаболити преминават през ентерохепатална циркулация.

Елиминиране

Метаболитите на фолиевата киселина се елиминират с урината, а прекомерното количество фолиева киселина се отделя в непроменен вид с урината.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Различните изследвания за генотоксичност (микроядрени тестове, тестове за хромозомни аберации) показват, че фолиевата киселина няма специфичен генотоксичен ефект.

Обобщените заключения от изследванията за генотоксичност, проведени със соли на желязото, показват, че тези соли могат да бъдат цитотоксични и да предизвикат апоптоза в пролиферативни клетки при високи концентрации (тест на Еймс), но нямат специфичен генотоксичен ефект (микроядрен тест).

Според различни проучвания за канцерогенност, проведени върху мишки и плъхове, не е оценен канцерогенен потенциал на железните соли.

Фолатът има двойно въздействие върху рака: доказателствата сочат, че обилният прием на храни, богати на фолати, осигурява защита срещу развитието на колоректален рак, а може би и на някои други често срещани видове рак; а някои наблюдения при проучвания върху животни показват, че прекомерният прием на фолиева киселина при хора, които имат съществуващи огнища на неоплазия, може да доведе до парадоксално стимулиране на туморогенезата: тези ефекти са наблюдавани само при експозиции, които се считат за достатъчно надвишаващи максималната експозиция при хора, което показва малка значимост за клиничната употреба.

И накрая, няма достатъчно данни за ефектите върху репродукцията на активните вещества железен глюконат и фолиева киселина върху животни. Съобщава се, че разтворимите соли на желязото не са токсични за репродукцията (NOAEL 500 mg/kg/ден за дихлоридната сол), не са токсични за майките и не са ембриотоксични или тератогенни при доза до 200 mg/kg/ден за сулфатната сол (NOAEL 500 mg/kg/ден за дихлоридната сол).

Фолиевата киселина се понася добре при доза, двадесет пъти по-висока от нивото, считано за подходящо за бременни плъхове (2 mg фолиева киселина/kg храна), и съответстваща на доза, около 40 пъти по-висока от терапевтичната доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Аскорбинова киселина
Хипромелоза
Натриева кроскармелоза
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте

Филмиращо покритие:

Хипромелоза
Стеаринова киселина
Микрокристална целулоза
Титаниев диоксид (E171)
Карминов лак (E120)
Калиево-алуминиев силикат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 таблетки в блистерни опаковки (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22 AVENUE ARISTIDE BRIAND
94110 ARCUEIL
ФРАНЦИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20240026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 31.01.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

НОЕМВРИ 2024 г.

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Неприложимо.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Неприложимо.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на www.bda.bg

