

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Totylem 60 mg/0,4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži:

Željezo (u obliku željezovog (II) glukonat hidrata) 60 mg
Folatnu kiselinu (u obliku folatne kiseline hidrata) 0,4 mg

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 158 mg laktoze.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Biserno ružičasta, okrugla filmom obložena tableta, promjera 12 mm i debljine 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Profilaksa i liječenje nedostatka željeza s povećanom potrebom za folatnom kiselinom tijekom trudnoće, nakon poroda i tijekom dojenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

1 tableta dnevno (60 mg željeza i 0,4 mg folatne kiseline).

Trajanje liječenja

U slučaju profilaktičkog liječenja, trudnice treba liječiti 6 mjeseci ili, ako se tijekom trudnoće ne može postići 6 mjeseci liječenja, treba nastaviti profilaksu u razdoblju nakon poroda (6 do 12 tjedana nakon poroda).

U slučaju manjka željeza, primjena treba trajati dovoljno dugo dok se ne obnove zalihe željeza (serumsko željezo, serumski receptor za transferin i koeficijent zasićenja transferina).

Razine serumskog hemoglobina i feritina potrebno je provjeriti 8 tjedana nakon početka liječenja. Potreba za naknadnim praćenjem, ostavljena je na odluku liječniku. Kod trudnica ove pretrage treba ponoviti barem jednom tijekom drugog tromjesečja.

Djeca i adolescenti

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata jer je indiciran samo za žene tijekom trudnoće, nakon poroda i tijekom dojenja.

Stariji pacijenti

Lijek nije namijenjen za primjenu u starijoj populaciji jer je predviđen samo za žene tijekom trudnoće, nakon poroda i tijekom dojenja.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega općenito nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4). Ipak, u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega, željezo treba primijeniti intravenski.

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre općenito nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Kroz usta.

Tablete se ne smiju sisati, žvakati ili držati u ustima, nego progutati cijele s čašom vode (vidjeti dio 4.4). Tablete treba uzimati prije ili tijekom obroka, ovisno o gastrointestinalnoj toleranciji, uzimajući u obzir potencijalne interakcije s određenim namirnicama (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preopterećenje željezom, kao što je hemosideroza ili hemokromatoza, normo- ili hipersideremijska anemija, kao što je talasemija, refraktorna anemija, aplastična anemija.

Anemije koje nisu uzrokovane manjkom željeza (kao što je hemolitička anemija, megaloblastična anemija uzrokovana manjkom vitamina B12).

Ponovljene ili kronične transfuzije krvi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dodatak željeza ne utječe na abnormalno niske koncentracije željeza u krvi povezane s upalnim sindromima.

Dodatak željeza treba, koliko je to moguće, kombinirati s liječenjem uzroka.

Bolesnike s postojećim gastrointestinalnim bolestima, kao što su kronične upalne bolesti crijeva, crijevne stenoze, divertikuli, gastritis, želučani i crijevni ulkusi treba pažljivo liječiti lijekom Totylem.

Metabolizam folatne kiseline i metabolizam vitamina B₁₂ blisko su povezani, tako da manjak bilo kojeg vitamina vodi do razvoja megaloblastične anemije i/ili preklapajućih neuroloških manifestacija. Davanje folatne kiseline u prisutnosti manjka vitamina B₁₂ ne sprječava pojavu kliničkih znakova i može dovesti do neurološkog te kasnije, hematološkog relapsa. Stoga prije liječenja lijekom Totylem treba isključiti manjak vitamina B12.

U bolesnika s klinički značajnim manjkom folatne kiseline potreban je pripravak s većom količinom folatne kiseline.

Bolesnici s poremećajima gutanja mogu biti izloženi riziku od ulceracije ždrijela, lezija jednjaka.

Aspiracija tableta željeza može uzrokovati nekrozu bronhijalne sluznice što može rezultirati kašljem, hemoptizom, bronhostenozom i/ili plućnom infekcijom (čak i ako se aspiracija dogodila danima ili mjesecima prije pojave ovih simptoma). Bolesnici koji imaju poteškoća s gutanjem mogu se liječiti tabletama željeza samo nakon oprezne procjene rizika od aspiracije za svakog pojedinog bolesnika. Potrebno je razmotriti i druge oblike primjene. Bolesnici trebaju potražiti liječničku pomoć u slučaju sumnje na aspiraciju (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Zbog opasnosti od obojenja zuba i ulceracije u ustima, grlu i jednjaku, tablete se ne smiju sisati, žvakati ili držati u ustima, nego progutati cijele s velikom čašom vode.

Ovaj lijek može promijeniti boju stolice (u crnu) bez kliničkih posljedica.

Prema podacima objavljenim u literaturi, sluznica želuca i gastrointestinalnog trakta pacijenata koji primaju terapiju na bazi željeza može biti pigmentirana, što može ometati operativni zahvat probavnog sustava (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s poremećajem funkcije jetre, uključujući alkoholnu bolest jetre, ne-alkoholnu bolest masne jetre i virusni hepatitis treba pažljivo liječiti lijekom Totylem.

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega mogu imati povećanu potrebu za željezom. Bolesnike s teškom i kroničnom bolesti bubrega, kojima je potreban eritropoetin, treba oprezno liječiti, a željezo treba primijeniti intravenski jer se oralno primijenjeno željezo slabo apsorbira u bolesnika s uremijom (vidjeti dio 4.2).

Istodobno uzimanje velikih količina čaja ili kave sprječava apsorpciju željeza (vidjeti dio 4.5).

Slučajni visoki unos željeza može dovesti do ozbiljnog trovanja, posebice u male djece (vidjeti dio 4.9).

Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na Totylem

Nepreporučene kombinacije

Željezo (soli) (injekcijom)

Lipotimija ili čak šok zbog brzog oslobađanja željeza iz njegovog složenog oblika i zasićenja transferinom.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

Kalcij

Smanjena apsorpcija soli željeza u probavnom sustavu.

Soli željeza treba uzimati između obroka, a ne s kalcijem.

Kolestiramin

Smanjena apsorpcija soli željeza u probavnom sustavu.

Soli željeza treba uzeti unutar 1 do 2 sata prije ili 4 sata nakon uzimanja kolestiramina.

Antacidi (uključujući soli aluminija, kalcija i magnezija), inhibitori protonske pumpe i adsorbanti

Smanjena apsorpcija soli željeza u probavnom sustavu.

Primjena soli željeza s antacidima i adsorbentima treba biti s razmakom više od 2 sata (ako je moguće).

Trientin

Smanjena apsorpcija soli željeza u probavnom sustavu.

Primjenu soli željeza s trientinom treba odvojiti (ako je moguće više od 2 sata).

Prehrambeni proizvodi

Fitinske kiseline (cjelovite žitarice), povrće, polifenoli (čaj, kava, crno vino), kalcij (mlijeko, mliječni proizvodi) i neki proteini (jaja) značajno mijenjaju apsorpciju željeza.

Primjenu soli željeza trebalo bi odvojiti od ove hrane više od 2 sata (ako je moguće).

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Antagonisti folatne kiseline

Antagonisti folatne kiseline, kao što su metotreksat ili sulfasalazin mogu smanjiti učinak folatne kiseline zbog svojih antagonističkih svojstava.

Kloramfenikol

Istodobna primjena kloramfenikola i folatne kiseline može poremetiti hematopoetski odgovor na folatnu kiselinu.

5-fluorouracil i drugi oralni fluoropirimidini

Citostatički i neželjeni učinci 5-fluorouracila i drugih oralnih fluoropirimidina mogu se pojačati istodobnom primjenom visokih doza folatne kiseline.

Učinci lijeka Totylem na druge lijekove.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri uporabi

Bisfosfonati (oralni)

Smanjena apsorpcija bisfosfonata u probavnom sustavu.

Primjenu soli željeza treba odvojiti od primjene bisfosfonata (najmanje 30 minuta do više od 2 sata, ako je moguće, ovisno o bisfosfonatu).

Tetraciklini (oralni put)

Smanjena apsorpcija tetraciklinskih antibiotika (stvaranje kompleksa) u probavnom sustavu

Primjenu soli željeza s tetraciklinskim antibioticima treba odvojiti više od 2 sata (ako je moguće).

Entakapon

Smanjena apsorpcija entakapona i željeza zbog stvaranja kelata željeza s entakaponom u probavnom sustavu.

Primjenu soli željeza s entakaponom treba odvojiti više od 2 sata (ako je moguće).

Fluorokinoloni, hormoni štitnjače, karbidopa, levodopa, metildopa, penicilamin, stroncij, cink

Smanjena apsorpcija ovih tvari u probavnom sustavu.

Primjena soli željeza s ovim tvarima treba biti odvojena s više od 2 sata (ako je moguće).

Inhibitori HIV integraze

Smanjena apsorpcija inhibitora HIV integraze u probavnom sustavu u slučaju istodobne primjene na tašte.

Soli željeza treba uzimati s inhibitorima HIV integraze ili odvojeno (dulje od 2 sata ako je moguće) ili zajedno s hranom

Fenobarbital, primidon, fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, feneturid

Koncentracije ovih antikonvulziva u plazmi smanjene su povećanjem njihovog metabolizma s obzirom da je folat jedan od kofaktora.

Kliničko praćenje, kontrola koncentracije antiepileptika u plazmi i prilagodba doze, ukoliko je neophodno, potrebno je tijekom suplementacije folatne kiseline i nakon prekida liječenja folatnom kiselinom.

Kombinacija koju treba uzeti u obzir

Acetohidroksamska kiselina

Smanjena apsorpcija dvaju lijekova kelacijom željeza u probavnom sustavu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci u trudnica (više od 1000 ishoda trudnoća) ukazuju da lijek ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni toksični učinak. Totylem se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno.

Dojenje

Željezo i folatna kiselina se izlučuju u majčino mlijeko, ali se pri terapijskim dozama lijeka Totylem ne očekuju učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Totylem se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Podaci o utjecaju željezova glukonata i folatne kiseline na plodnost nisu dostupni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno ispitivanje s lijekom Totylem za procjenu učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pretpostavlja se da Totylem ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, i dalje su navedene prema učestalosti kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Uobičajeno	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		Stenoza bronha, nekroza pluća (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	Zatvor, proljev, distenzija abdomena, bol u abdomenu, mučnina, žgaravica, povraćanje, crna stolica (uobičajene boje).	Zamrljani zubi*, gastrointestinalna iritacija, gastritis, gastrointestinalna pseudomelanoza**, čirevi u ustima, ulceracije ždrijela***, ozljeda jednjaka.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrbež, urtikarija, angioedem, alergijski dermatitis.

* Smeđe ili crne mrlje na zubima nestaju nakon prekida liječenja.

** Prema podacima objavljenim u literaturi, sluznica želuca i probavnog trakta pacijenata koji primaju lijekove na bazi željeza može biti pigmentirana, što može ometati operaciju probavnog sustava.

*** Bolesnici s poremećajima gutanja također mogu biti izloženi riziku od lezija jednjaka ili nekroza bronha, u slučaju krive primjene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi predoziranja solima željeza slučajnim gutanjem, osobito u male djece. Gutanje oralne doze od 20 mg elementarnog željeza/kg tjelesne težine ili više može dovesti do simptoma intoksikacije. Gutanje više od 60 mg/kg može rezultirati teškom toksičnošću. Ekvivalent od 200 do 250 mg elementarnog željeza/kg smatra se potencijalno smrtonosnim.

Akutno trovanje željezom može se podijeliti u pet stadija:

- U prvom stadiju (0,5 do 6 sati) bolesnik uglavnom ima probavne simptome uključujući bol u trbuhu, povraćanje, proljev, hematemezu i hematohezij. Bolesnici s blagim do umjerenim trovanjem općenito ne prelaze u drugi stadij.
- Drugi stadij (6 do 24 sata), koji se ne vidi uvijek, predstavlja stadij prividnog oporavka, budući da probavni simptomi mogu nestati, unatoč toksičnim količinama apsorpcije željeza.
- Treći stadij (6 do 72 sata) karakterizira ponovna pojava probavnih simptoma, šoka i metaboličke acidoze. Koagulopatija izazvana željezom, poremećaj funkcije jetre, kardiomiopatija i zatajenje bubrega također se mogu vidjeti u ovom stadiju.
- Četvrti stupanj (12 do 96 sati) karakterizira povišenje razine aminotransferaza i moguća progresija do zatajenja jetre.
- Peti stadij (2 do 8 tjedana) predstavlja posljedice zacjeljivanja ozlijeđene gastrointestinalne sluznice uključujući ožiljke i opstrukciju pilorusa ili proksimalnog crijeva.

Napredovanje od stadija do stadija može biti vrlo brzo i ne prolazi svaki pacijent kroz svaki stadij.

Liječenje koje se sastoji od ispiranja želuca 1% otopinom natrijevog hidrogenkarbonata treba započeti što je prije moguće. Ovisno o koncentraciji željeza u serumu, može se preporučiti uporaba kelirajućeg sredstva, a najspecifičniji je deferoksamin.

Utvrđeno je da primjena prekomjernih doza folatne kiseline dovodi do mentalnih, gastrointestinalnih poremećaja i poremećaja spavanja. Doza folatne kiseline sadržana u lijeku Totylem vrlo je niska i stoga je rizik od toksičnosti povezan s predoziranjem vrlo nizak.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje slabokrvnosti (antianemici), kombinacije željeza i folatne kiseline, ATK oznaka: B03AD05.

ŽELJEZO:

Željezo je esencijalni mineralni nutrijent koji ima ključnu ulogu u mnogim fiziološkim funkcijama kao što su transport kisika, proizvodnja ATP-a, sinteza DNK i transport elektrona.

Mehanizam djelovanja

Željezo je središnji atom hem-skupina ugrađenih u hemoglobin i također je neophodno za eritropoezu.

FOLATNA KISELINA:

Mehanizam djelovanja

Folatna kiselina (folat) djeluje kao koenzim u prijenosu ugljikovih atoma u biosintezi purinskih nukleotida i deoksitimidin monofosfata bitnih za sintezu DNK i RNK. Općenito, rast i razmnožavanje stanica zahtijeva značajne količine folatne kiseline (folata): tkiva živčanog sustava i eritrocita.

5.2 Farmakokinetička svojstva

ŽELJEZO:

Apsorpcija

Apsorpcija željeza je aktivan proces koji se uglavnom odvija u duodenumu i proksimalnom dijelu jejunuma (taštog crijeva). Apsorpcija se povećava kada se zalihe željeza smanjuju.

Na apsorpciju željeza može utjecati istodobna primjena određene hrane, pića ili istodobna primjena određenih lijekova (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Distribucija

U tijelu se željezo većim dijelom skladišti u koštanoj srži (eritroblastima) i eritrocitima. Željezo je uskladišteno kao feritin u jetri, slezeni i koštanoj srži. U krvotoku se željezo transportira transferinom, prvenstveno do koštane srži gdje se ugrađuje u hemoglobin.

Biotransformacija

Željezo je metalni ion koji se ne metabolizira u jetri.

Eliminacija

Prosječno izlučivanje željeza u zdravih ispitanika procjenjuje se na oko 1 mg/dan.

Glavni putovi eliminacije su gastrointestinalni trakt (odvajanje enterocita, razgradnja hema uslijed ekstravazacije eritrocita), urogenitalni trakt i koža.

FOLATNA KISELINA:

Apsorpcija

Folatna kiselina (folat) se brzo apsorbira u gastrointestinalnom traktu, uglavnom u proksimalnom dijelu tankog crijeva.

Distribucija

Folat se distribuira ravnomjerno u sva tkiva. Glavno mjesto skladištenja folata je jetra. Izlučuje se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Folat se u plazmi i jetri metabolizira u aktivni oblik, 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF). Metaboliti folata podliježu enterohepatičkoj cirkulaciji.

Eliminacija

Metaboliti folata izlučuju se urinom, a višak folata izlučuju se u nepromijenjenom obliku u urinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Različite studije genotoksičnosti (mikronukleus testovi, test kromosomskih aberacija) pokazale su da folatna kiselina nema specifično genotoksično djelovanje.

Pregled zaključaka studija genotoksičnosti provedenih na solima željeza pokazali su da te soli mogu biti citotoksične i mogu inducirati apoptozu u proliferativnim stanicama pri visokim koncentracijama (Amesov test), ali nemaju specifičan genotoksični učinak (mikronukleusni test).

Prema različitim studijama karcinogenosti provedenim na miševima i štakorima, nije procijenjen kancerogeni potencijal soli željeza.

Folat ima dvostruki učinak na rak: dokazi pokazuju da obilan unos hrane bogate folatima štiti od razvoja raka debelog crijeva, a možda i nekih drugih uobičajenih vrsta raka. Dok neka zapažanja u studijama na životinjama pokazuju da preobilan unos folata među onima koji imaju postojeće žarište neoplazije može izazvati paradoksalno poticanje tumorogeneze: ti su učinci uočeni samo pri izloženostima koje se smatraju značajno većim od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na malu važnost za kliničku upotrebu.

Naposlijetku, nema dovoljno podataka o učincima na reprodukciju, djelatnih tvari željezovog glukonata i folatne kiseline u životinja. Zabilježeno je da soli topive u željezu nisu toksične za reprodukciju (NOAEL 500 mg/kg/dan za dikloridnu sol), nisu toksične za gravidne ženke i nisu embriotoksične niti teratogene u dozama do 200 mg/kg/dan za sulfatnu sol (NOAEL 500 mg/kg/dan za diklorid).

Folatna kiselina se dobro podnosila u dozi dvadeset puta većoj od razine koja se smatra primjerenom za gravidne štakore (2 mg folatne kiseline/kg prehrane) i odgovara dozi oko 40 puta višoj od terapijske doze u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Askorbatna kiselina

Hipromeloza

Karmelozanatrij, umrežena

Magnezijev stearat

Laktoza hidrat

Kukuruzni škrob

Film - ovojnica:

Hipromeloza

Stearatna kiselina

Celuloza, mikrokristalična

Titanijev dioksid (E171)

Boja carmine lake (E120)

Kalijev aluminijev silikat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u blister pakiranju (PVC/PE/PVDC/aluminij).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22 AVENUE ARISTIDE BRIAND
94110 ARCUEIL
FRANCUSKA

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-847694995

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24. kolovoza 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.11.2024.