

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОТЕМА

(ТОТ'НЕМА)

Склад:

діючі речовини: залізо (у вигляді заліза глюконату гідрату); марганець (у вигляді марганцю глюконату); мідь (у вигляді міді глюконату);

1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату гідрату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг;

допоміжні речовини: гліцерин, глюкози розчин, сахароза, кислота лимонна, натрію цитрат, натрію бензоат (Е 211), полісорбат 80, карамель аміаку (Е 150с)*, ароматизатор «Тутті фрутті»**, вода очищена.

Склад карамелі аміаку (Е 150с): глюкоза, амонію гідроксид.

**Склад ароматизатору «Тутті фрутті»: ізоамілацетат, ізоаміл бутират, бензальдегід, етилметилфенілгліцидат, гамма-ундекалактон, етилванілін, етанол, вода.

Лікарська форма. Розчин оральний.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина темно-коричневого кольору. Можлива присутність дрібного осаду.

Фармакотерапевтична група. Протианемічні засоби. Препарати заліза, різні комбінації.

Код АТХ В03А Е10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований препарат, що містить основні мікроелементи – залізо (ІІ), мідь та марганець, які необхідні для підтримання процесу кровотворення.

Механізм дії

Залізо — це важливий мікроелемент, що відіграє головну роль у багатьох фізіологічних процесах, наприклад транспорті кисню, продукуванні АТФ, синтезі ДНК та переносі електронів.

Залізо є центральним атомом гем-груп, що входять до структури гемоглобіну, і тому необхідне для еритропоезу.

Препарати заліза дають змогу усунути дефіцит заліза в організмі та запобігти його розвитку в разі підвищеної потреби в залізі або недостатніх запасів заліза.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Всмоктування заліза — це активний процес, що відбувається переважно у дванадцятипалій кишці та проксимальному відділі тонкого кишечника. При зменшенні запасів заліза в організмі всмоктування підвищується.

Мідь може позитивно впливати на транспорт заліза в еритроцитах. На всмоктування заліза може впливати одночасне вживання певних продуктів харчування, напоїв або одночасний прийом певних лікарських засобів (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розподіл

В організмі залізо зберігається переважно в кістковому мозку (еритробластах) та еритроцитах. Залізо у формі феритину зберігається в печінці, селезінці та кістковому мозку. Кровотоком залізо транспортується за допомогою трансферину, головним чином до кісткового мозку, звідки воно потрапляє в гемоглобін.

Метаболізм

Залізо, мідь та марганець є іонами металів, що не метаболізуються печінкою.

Виведення

Середній показник екскреції заліза у здорових людей за оцінками становить приблизно 1 мг/добу.

Основними шляхами виведення є шлунково-кишковий тракт (відшарування еритроцитів, розпад гему внаслідок екстравазації еритроцитів), сечостатевий тракт та шкіра.

Основний шлях екскреції марганцю та міді — з жовчю.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування залізодефіцитної анемії у дорослих, дітей та немовлят.
- Профілактика та лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза, якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин.

- Надлишок заліза в організмі через підвищене всмоктування в кишечнику або зміну метаболізму заліза (наприклад, гемохроматоз, таласемія, рефрактерна анемія, апластична анемія, сидеробластна анемія) або через надмірне парентеральне введення (наприклад, повторні або тривалі переливання крові).
- Анемії, не пов'язані з дефіцитом заліза (наприклад, гемолітична анемія, мегалобластна анемія, анемія запалення).
- Хвороба Вільсона.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендуються для застосування

Залізо (солі) (ін'єкційне введення):

Ліпотимія (переднепритомний стан) або навіть шок через швидке вивільнення заліза з його комплексу та насичення трансферину (сидерофіліну).

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю

Біктегравір:

Зниження всмоктування біктегравіру в шлунково-кишковому тракті майже на дві третини при одночасному прийомі всередину або натще.

Приймати біктегравір слід щонайменше за 2 години до прийому солей заліза або одночасно з їжею.

Бісфосфонати:

Зниження всмоктування бісфосфонатів у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та бісфосфонати слід приймати окремо (з інтервалом від мінімум 30 хвилин до понад 2 годин за можливості, залежно від бісфосфонату).

Кальцій:

Зниження всмоктування солей заліза у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза слід приймати між прийомами їжі, уникаючи одночасного прийому кальцію.

Карбідоба, леводоба:

Зниження всмоктування карбідоби та леводоби у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та карбідопу й леводопу слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Холестирамін:

Зниження всмоктування солей заліза у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза слід приймати за 1-2 години до прийому холестираміну або через 4 години після нього.

Цикліни (тетрацикліни):

Зниження всмоктування циклінів і заліза в шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та циклінами слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Ентакапон:

Знижене всмоктування ентакапону та заліза в шлунково-кишковому тракті через хелатування заліза ентакапоном.

Солі заліза та ентакапон слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Фторхінолони:

Зниження всмоктування фторхінолонів у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та фторхінолони слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Тиреоїдні гормони:

Зниження всмоктування тиреоїдних гормонів у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та тиреоїдні гормони слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Інгібітори інтегрази (ВІЛ):

Зниження всмоктування інгібіторів інтегрази у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та антиретровірусні препарати слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Метилдопа:

Зниження всмоктування метилдопи в шлунково-кишковому тракті (утворення комплексів).

Солі заліза та метилдопу слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Пеніциламін:

Зниження всмоктування пеніциламіну в шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та пеніциламін слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Роксадустат

Прийом двовалентного катіону заліза може зменшити абсорбцію в шлунково-кишковому тракті та потенційну ефективність роксадустату, що приймається одночасно.

Солі заліза та роксадустат слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше ніж 1

година).

Стронцій:

Зниження всмоктування стронцію в шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та стронцій слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Місцеві препарати для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, антациди й адсорбенти:

Зниження всмоктування заліза у шлунково-кишковому тракті.

Як запобіжний захід, ці місцеві препарати або антациди слід приймати окремо від будь-яких інших ліків (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Триентин:

Зниження рівню сироваткового заліза.

Солі заліза та триентин слід приймати окремо.

Цинк:

Зниження всмоктування цинку в шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та цинк слід приймати окремо (за можливості з інтервалом більше 2 годин).

Харчові продукти:

Фітинові кислоти (цільні злаки), овочі, поліфеноли (чай, кава, червоне вино), кальцій (молоко, молочні продукти) й деякі білки (яйця) чинять сильний негативний вплив на засвоєння заліза.

За можливості солі заліза та ці продукти слід вживати окремо (з інтервалом більше 2 годин).

Комбінації, які слід брати до уваги

Ацетогідроксамова кислота:

Зниження всмоктування цих двох лікарських засобів у шлунково-кишковому тракті через хелатування заліза.

Особливості застосування.

Особливі застереження

- Цей лікарський засіб не рекомендується для лікування гіпосидеремії при запальних синдромах.
- За можливості прийом препаратів заліза потрібно проводити одночасно з усуненням причин втрати заліза.
- Випадкове застосування високої дози лікарського засобу, особливо у дітей, може призвести

до інтоксикації, яка може мати летальний наслідок (див. розділ «Передозування»).

- Лікарський засіб Тотема не призначений для внутрішньовенного введення.
- Випадкове попадання розчину заліза в дихальні шляхи під час перорального прийому лікарського засобу може стати причиною розвитку гранулом, уражень або некрозу слизової оболонки бронхів, що у свою чергу може призвести до кашлю, кровохаркання та/або бронхостенозу (симптоми можуть з'явитися навіть через декілька днів або місяців після вдихання розчину). До описаного ризику особливо схильні пацієнти похилого віку та пацієнти, які мають труднощі з ковтанням. У разі підозри попадання розчину заліза в дихальні шляхи пацієнти повинні звернутися до лікаря.
- Цей лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, синдром мальабсорбції глюкози-галактози або дефіцит сахарази-ізомальтази.
- У разі тривалого використання (щонайменше 2 тижні) глюкоза та сахароза можуть бути шкідливими для зубної емалі.
- В 1 ампулі (10 мл) міститься 108 мг етанолу у складі ароматизатора. Кількість етанолу в 10 мл цього лікарського засобу менша ніж в 3 мл пива або 2 мл вина. Невелика кількість спирту не має значного впливу.
- В 1 ампулі (10 мл) міститься менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто його можна вважати таким, що не містить натрію.
- В 1 ампулі (10 мл) міститься 20 мг натрію бензоату. Бензоат натрію може посилити жовтяницю (пожовтіння шкіри та склери очей) у новонароджених дітей (віком до 4 тижнів). Препарат призначають дітям віком від 1-го місяця.
- Слід з обережністю призначати лікарський засіб Тотема пацієнтам із порушенням функції печінки, зокрема з алкогольною хворобою печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки та вірусним гепатитом, а також пацієнтам із активними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, наприклад хронічними запальними захворюваннями кишечника, стенозами кишечника, дивертикулами, гастритом, виразками шлунка та кишечника.
- Пацієнти з нирковою недостатністю можуть мати підвищену потребу в залізі та потребувати додаткового прийому препаратів заліза для лікування дефіциту заліза або анемії. Пацієнтам з нирковою недостатністю, які не перебувають на діалізі, особливо з нирковою недостатністю 2–3 стадії, препарати заліза для перорального застосування можна призначати за умови задовільної переносимості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю на діалізі (стадія 5D), а також потенційно пацієнтам із захворюванням на 3–5 стадіях препарати заліза слід вводити внутрішньовенно. Лікарський засіб Тотема не призначений для внутрішньовенного введення.
- Одночасне вживання великої кількості чаю або кави погіршує всмоктування заліза (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Запобіжні заходи

- Профілактика дефіциту заліза у дітей 1-го року життя ґрунтується на ранньому введенні різноманітного харчування.

· Згідно з даними літературних джерел, слизова оболонка шлунка та шлунково-кишкового тракту пацієнтів, які приймають препарати заліза, може накопичувати пігмент, що може завадити проведенню хірургічних втручань на шлунково-кишковому тракті (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних про застосування заліза в 1-му триместрі вагітності недостатньо для оцінювання ризиків вад розвитку.

Дані клінічних досліджень не свідчать про вплив прийому препаратів заліза у період вагітності на масу тіла при народженні, недоношеність або смерть немовлят. У дослідженнях на тваринах не було виявлено репродуктивної токсичності. Тому у разі необхідності лікарський засіб Тотема можна застосовувати у період вагітності.

Годування груддю

Залізо в невеликих кількостях міститься в грудному молоці. Його концентрація не залежить від прийому матір'ю препаратів заліза. Таким чином, не очікується побічних ефектів для новонароджених/немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні.

Препарат Тотема можна застосовувати в період годування груддю.

Фертильність

За результатами досліджень на тваринах можна припустити відсутність впливу на фертильність чоловіків та жінок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

1 ампула лікарського засобу містить 50 мг елементарного заліза.

Лікування залізодефіцитної анемії:

Дітям віком від 1 місяця: 3 мг елементарного заліза на 1 кг маси тіла на добу, не більше 60 мг на добу.

Дорослим: 100-150 мг елементарного заліза на добу, тобто 2-3 ампули на добу за один або

кілька прийомів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із порушеннями функції нирок корекція дози зазвичай не потрібна (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам із порушеннями функції печінки корекція дози зазвичай не потрібна (див. розділ «Особливості застосування»).

Профілактика та лікування дефіциту заліза:

Вагітним жінкам: по 50 мг заліза (1 ампула) на добу, протягом останніх 2 триместрів вагітності (або починаючи з 4-го місяця).

Тривалість лікування

Лікування зазвичай має тривати достатньо довго, щоб усунути анемію (відновлення рівня гемоглобіну та показника середнього об'єму еритроцитів MCV) та/або відновити запас заліза (рівень сироваткового феритину, коефіцієнт насичення трансферину залізом).

Залізодефіцитна анемія: рівень гемоглобіну слід перевіряти через 4 тижні після початку терапії. Періодичність подальших перевірок залежить від перебігу анемії. Тривалість курсу лікування, як правило, становить 3–6 місяців залежно від рівня виснаження запасів заліза. Можлива й більш тривала терапія, якщо причину залізодефіцитної анемії не вдалося усунути. Після нормалізації рівня гемоглобіну прийом препарату заліза слід продовжувати ще 3 місяці.

Спосіб застосування

Призначений для перорального застосування.

Ампулу перед вживанням необхідно збовтувати.

Вміст ампули виливають у склянку з водою (підсолодженою чи ні) або апельсиновим соком.

Відірвати шматок картону по пунктирній лінії, зазначений на картонній упаковці, і скласти навпіл, щоб відламати кінчик ампули.

Відкриття 2 кінчиків ампули може призвести до утворення осколків скла. Важливо не зламати кінчики над стаканом, що містить рідину.

1. Обережно відламати 1-й кінчик ампули подалі від стакану.
2. Перевернути ампулу догори дном і розташувати відкритий кінчик над стаканом. Тримати ампулу під кутом, щоб 2-й кінчик не знаходився над стаканом. Відламати 2-й кінчик.



Лікарський засіб Тотема бажано приймати перед вживанням їжі, але час прийому та дозу можна корегувати залежно від індивідуальної переносимості препарату.

Діти. Препарат можна призначати дітям віком від 1 місяця.

Передозування.

Повідомлялося про випадкове передозування солями заліза, особливо у маленьких дітей. Пероральний прийом від 20 мг елементарного заліза/кг маси тіла може спричинити появу симптомів інтоксикації. Прийом більше 60 мг/кг може призвести до тяжкої токсичності. Еквівалент 200–250 мг елементарного заліза/кг вважається потенційно смертельною дозою. Гостре отруєння залізом може розвиватися в чотири стадії:

- Перша стадія настає протягом 6 годин після перорального прийому лікарського засобу, переважають ознаки шлунково-кишкової токсичності, зокрема блювання та діарея. Інші реакції можуть включати розлади з боку серцево-судинної системи, наприклад гіпотензію, зміни метаболізму, включно з ацидозом та гіперглікемією, а також ознаки пригнічення ЦНС (від млявості до коми). Після цієї першої стадії стан пацієнтів з отруєнням лише легкої та середньої тяжкості, як правило, не погіршується.
- Друга стадія, яка виникає не завжди, може настати через 6–24 години після прийому лікарського засобу й характеризується тимчасовою ремісією або клінічною стабілізацією стану.
- Під час третьої стадії (через 12–48 годин після прийому лікарського засобу) ознаки шлунково-кишкової токсичності повторюються всі разом і можуть супроводжуватися такими реакціями: шоком, метаболічним ацидозом, тяжкою млявістю або комою, некрозом печінки та жовтяницею, гіпоглікемією, порушенням згортання крові, олігурією або нирковою недостатністю, а також можливою дисфункцією міокарда.
- Четверта стадія може настати через кілька тижнів після прийому лікарського засобу. Вона характеризується шлунково-кишковою непрохідністю та, можливо, відкладеним ураженням печінки.

Лікування передозування слід розпочати якнайшвидше. Залежно від концентрації заліза в сироватці крові рекомендується використовувати хелатоутворювач (тобто дефероксамін).

Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень лікарського засобу Тотема, та побічні реакції, зафіксовані в період післяреєстраційного спостереження, класифіковані за системно-органими класами словника MedDRA та за частотою на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних).

Системно-органный клас MedDRA	Часто	Частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних)
Розлади з боку імунної системи		Гіперчутливість, анафілактична реакція

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Закреп, діарея, печія, нудота, блювання, чорне забарвлення випорожнень, здуття, біль у животі	Подразнення шлунково-кишкового тракту, гастрит, псевдомеланоз слизової оболонки шлунково-кишкового тракту* Зміна кольору зубів**
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, алергічний дерматит

* Згідно з даними літературних джерел, слизова оболонка шлунка та шлунково-кишкового тракту пацієнтів, які приймають препарати заліза, може накопичувати пігмент, що може перешкоджати проведенню хірургічних втручань на шлунково-кишковому тракті.

** Коричневі або чорні плями на зубах зникають після припинення терапії.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 мл розчину в скляній ампулі, по 10 ампул у чарункових упаковках, по 2 чарункові упаковки у картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рю Рене Шантеро, Шузі-сюр-Сіс, Валуар-сюр-Сіс, 41150, Франція/Rue Rene Chantereau, Chouzy-sur-Cisse, Valloire-sur-Cisse, 41150, France.

Заявник.

Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ, Франція/Laboratoire Innotech International, France.

Місцезнаходження заявника.

22 авеню Арістід Брійан, 94110 Аркей, Франція/22 avenue Aristide Briand, 94110 Arcueil, France.