

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТОТЕМА

(ТОГ'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 фрукті»\*\*, вода очищена.

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

\*\*Склад ароматизатору «Тутті фрукті»: 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 ентероцитах. 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 ентероцитів, 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 складної форми та насичення трансферину.

### Комбінації, що слід застосовувати з обережністю

*Цикліни (пероральне застосування):*

Зниження всмоктування циклінів і заліза в шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та цикліни 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).

*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).

*Бісфосфонати (пероральне застосування):*

Зниження всмоктування бісфосфонатів у шлунково-кишковому тракті.

Солі заліза та бісфосфонати слід приймати окремо (за можливості з інтервалом від 30 хвилин до більше ніж 2 години, залежно від бісфосфонату).

#### *Кальцій:*

Зниження всмоктування солей заліза у шлунково-кишковому тракті.

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

#### *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.

#### *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).

#### *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).

#### *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 під час їди.

#### *Триентин:*

Зниження концентрації сироваткового заліза.

Солі заліза та триентин слід приймати окремо.

#### *Карбідона, леводона:*

Зниження всмоктування карбідопи та леводопи у шлунково-кишковому тракті.

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

#### *Метилдона:*

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).

*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).

*Стронцій:*

Зниження всмоктування стронцію в шлунково-кишковому тракті.

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

*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) негативно впливають 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. Тому вплив на немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, не очікується.

#### 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.

### ***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), який для дорослих становить 600 мг (для жінок) і 1200 мг (для чоловіків).

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.

Ампулу відкривають руками, надламуючи з обох кінців (це можна зробити безпечно із застосуванням картону, який можна відірвати згідно з перфорованими лініями розриву, зазначеними на упаковці). Вміст ампули розчиняють у воді (звичайній або підсолодженій).



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).

<b>Системно-органный клас MedDRA</b>	<b>Часто</b>	<b>Частота невідома (неможливо встановити на основі наявних даних)</b>
<b>Розлади з боку імунної системи</b>		Гіперчутливість, анафілактична реакція
<b>Розлади з боку шлунково-кишкового тракту</b>	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**
<b>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</b>		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 °С 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-Сис, Валюар-сюр-Сис, 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.