

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TOTYLEM 60 mg/0,4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fer (sub formă de gluconat feros hidrat)60,000 mg
Acid folic (sub formă de acid folic hidrat)0,400 mg
Pentru un comprimat filmat.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 158 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat rotund, de culoare roz perlat, cu diametrul 12 mm și grosimea 7 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Profilaxia și tratamentul deficitului de fer cu nevoie crescută de acid folic în timpul sarcinii, post-partum și alăptării.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

1 comprimat zilnic (fer 60 mg și acid folic 0,4 mg).

Durata tratamentului

În cazul tratamentului profilactic, femeile gravide trebuie tratate timp de 6 luni sau, dacă nu se pot realiza 6 luni de tratament în timpul sarcinii, se va continua profilaxia în perioada post-partum (6-12 săptămâni după naștere).

În caz de deficit de fer, durata de administrare trebuie să fie suficient de lungă pentru refacerea rezervelor de fer (trebuie stabilită prin monitorizarea ferului seric, receptorului solubil al transferinei serice și coeficientului de saturație a transferinei).

Concentrația de hemoglobină și feritină trebuie monitorizate la 8 săptămâni după inițierea tratamentului. Necesitatea oricărei monitorizări ulterioare reprezintă decizia medicului. La femeile gravide, aceste teste trebuie repetate cel puțin o dată în timpul celui de-al doilea trimestru.

Copii și adolescenți

Medicamentul nu este destinat administrării la copii și adolescenți, fiind indicat numai la femei în timpul sarcinii, post-partum și alăptării.

Pacienți vârstnici

Medicamentul nu este destinat utilizării la populația vârstnică deoarece este indicat numai la femei în timpul sarcinii, post-partum și alăptării.

Pacienți cu insuficiență renală

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, în caz de insuficiență renală severă, ferul trebuie administrat intravenos.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În general, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele nu trebuie supte, mestecate sau ținute în gură, ci înghițite întregi cu un pahar cu apă (vezi pct. 4.4). Comprimatele trebuie luate înainte de mese sau în timpul meselor, în funcție de toleranța gastro-intestinală, ținând cont de posibilele interacțiuni cu anumite alimente (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Supraîncărcare cu fer, cum sunt hemosideroză sau hemocromatoză, anemie normo- sau hipersideremică, cum sunt talasemia, anemia refractară, anemia aplastică.

Anemiile fără deficit de fer (cum sunt anemia hemolitică, anemia megaloblastică cu deficit de vitamina B₁₂).

Transfuzii repetate sau cronice de sânge.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Suplimentarea cu fer nu are niciun efect asupra concentrațiilor sanguine scăzute de fer asociate sindroamelor inflamatorii.

Suplimentarea cu fer trebuie, pe cât posibil, să fie asociată cu tratamentul cauzei.

Pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale existente, cum sunt bolile inflamatorii intestinale cronice, stenozele intestinale, diverticulii, gastrita, ulcerele gastrice și intestinale trebuie tratați cu atenție cu TOTYLEM.

Metabolismul folatului este legat de metabolismul vitaminei B₁₂, astfel încât deficitul uneia dintre vitamine duce la anemie megaloblastică și/sau la manifestări neurologice suprapuse. Administrarea de acid folic în prezența deficitului de vitamina B₁₂ nu previne apariția semnelor clinice și poate duce atât la recidivă neurologică cât și, ulterior, hematologică. Prin urmare, trebuie exclus deficitul de vitamina B₁₂ înainte de administrarea TOTYLEM.

La pacienții cu deficit de acid folic clinic semnificativ este necesar un medicament cu concentrație mai mare de acid folic.

Pacienții cu tulburări de deglutiție pot fi expuși riscului de ulcerării faringiene, leziuni esofagiene.

Aspirația comprimatelor de fer poate provoca necroza mucoasei bronșice care poate avea ca rezultat tuse, hemoptizie, bronhostenoză și/sau infecție pulmonară (chiar dacă aspirația a avut loc cu zile sau luni înainte de apariția acestor simptome). Pacienților cu dificultăți de înghițire trebuie să li se administreze comprimate de fer numai după o evaluare atentă a riscului de aspirație al fiecărui pacient în parte. Trebuie luate în considerare formulări alternative. Pacienții trebuie să solicite asistență medicală în caz de suspiciune de aspirație (vezi pct. 4.8).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

Datorită riscului de colorare a dinților și ulcerării la nivelul gurii, gâtului și esofagului, comprimatele nu trebuie supte, mestecate sau păstrate în gură, ci înghițite întregi, cu un pahar mare de apă.

Acest medicament poate modifica culoarea scaunelor (culoare neagră) fără consecințe clinice.

Conform datelor publicate în literatura de specialitate, mucoasa stomacului și a tractului gastro-intestinal a pacienților cărora li se administrează tratamente pe bază de fer poate fi pigmentată, ceea ce poate interfera cu intervențiile chirurgicale gastro-intestinale (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu disfuncție hepatică, inclusiv boala hepatică alcoolică, boala ficatului gras non-alcoolic și hepatită virală, trebuie tratați cu atenție cu TOTYLEM.

Pacienții cu insuficiență renală pot avea o creștere a necesarului de fer. Pacienții cu insuficiență renală severă și cronică care au nevoie de eritropoietină trebuie tratați cu precauție și ferul trebuie administrat intravenos, deoarece ferul administrat pe cale orală este slab absorbit la persoanele cu uremie (vezi pct. 4.2).

Consumul concomitent de cantități mari de ceai sau cafea inhibă absorbția ferului (vezi pct. 4.5).

Ingestia accidentală în cantitate mare poate duce la intoxicații grave, în special la copiii mici (vezi pct. 4.9).

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra TOTYLEM

Asocieri nerecomandate

Fer (săruri de) (prin injectare)

Lipotimie sau chiar șoc din cauza eliberării rapide a ferului din forma sa complexă și a saturației transferinei.

Asocieri care necesită precauții la utilizare

Calciu

Reducerea absorbției gastro-intestinale a sărurilor de fer.
Sărurile de fer trebuie administrate între mese și nu cu calciu.

Colestiramină

Reducerea absorbției gastro-intestinale a sărurilor de fer.
Sărurile de fer trebuie administrate cu 1-2 ore înainte sau la 4 ore după ingestia de colestiramină.

Antiacide (inclusiv săruri de aluminiu, calciu și magneziu), inhibitori ai pompei de protoni și adsorbanți

Reducerea absorbției gastro-intestinale a sărurilor de fer.
Trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore (dacă este posibil) între administrarea sărurilor de fer și antiacide și adsorbanți

Trientină

Reducerea absorbției gastro-intestinale a sărurilor de fer.
Trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore (dacă este posibil) între administrarea sărurilor de fer și trientină.

Produse alimentare

Acizii fitici (cereale integrale), legumele, polifenolii (ceai, cafea, vin roșu), calciul (lapte, produse lactate) și unele proteine (ouă) afectează semnificativ absorbția ferului.
Se recomandă un interval mai mare de 2 ore (dacă este posibil) între administrarea sărurilor de fer și aceste alimente.

Asocieri de care trebuie să se țină cont

Antagoniști ai acidului folic

Antagoniștii acidului folic, cum sunt metotrexatul sau sulfasalazina, pot diminua efectul acidului folic din cauza efectului lor antagonist.

Cloramfenicol

Administrarea de cloramfenicol în asociere cu acid folic poate afecta răspunsul hematopoietic la acidul folic.

5-fluorouracil și alte fluoropirimidine orale

Atât efectele citostatice, cât și reacțiile adverse ale 5-fluorouracilului și ale altor fluoropirimidine administrate oral pot fi potențate prin administrarea concomitentă de doze mari de acid folic.

Efectele TOTYLEM asupra altor medicamente.

Asocieri care necesită precauții de utilizare

Bifosfonați (cale orală)

Reducerea absorbției gastro-intestinale a bifosfonaților.

Trebuie să existe un interval între administrarea sărurilor de fer și bifosfonați (de cel puțin 30 minute până la mai mult de 2 ore, dacă este posibil, în funcție de bifosfonat).

Tetraciclina (cale orală)

Reducerea absorbției gastro-intestinale a antibioticelor de tip ciclina (formarea de complecși).

Între administrarea sărurilor de fer cu antibiotice de tip ciclina trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore (dacă este posibil).

Entacaponă

Scăderea absorbției gastro-intestinale a entacaponei și a ferului datorită chelării ferului de către entacaponă.

Între administrarea sărurilor de fer în asociere cu entacaponă trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore (dacă este posibil).

Fluorochinolone, hormoni tiroidieni, carbidopa, levodopa, metildopa, penicilamină, stronțiu, zinc

Reducerea absorbției gastro-intestinale a acestor substanțe.

Între administrarea sărurilor de fer în asociere cu aceste substanțe trebuie să existe un interval mai mare de 2 ore (dacă este posibil).

Inhibitori de integrază HIV

Reducerea absorbției gastro-intestinale a inhibitorilor de integrază HIV în cazul administrării în asociere în condiții de post.

Sărurile de fer trebuie administrate în asociere cu inhibitorii de integrază HIV fie separat (la un interval mai mare de 2 ore, dacă este posibil), fie împreună cu alimente.

Fenobarbital, primidonă, fenitoină, fosfenitoină, carbamazepină, feneturidă

Concentrațiile plasmatică ale acestor anticonvulsivante sunt diminuate prin creșterea metabolizării acestora, al cărui folat este unul dintre cofactori.

Este necesară monitorizarea clinică, măsurarea concentrațiilor plasmatică ale medicamentului antiepileptic și ajustarea dozei, dacă este cazul, în timpul suplimentării cu acid folic și după întreruperea acestuia.

Asociere de care trebuie să se țină cont

Acid acetohidroxamic

Reducerea absorbției gastro-intestinale a celor două medicamente prin chelarea ferului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de date privind femeile gravide (mai mult de 1 000 sarcini expuse) nu indică nicio toxicitate malformativă sau fetoneonatală. TOTYLEM poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Ferul și acidul folic sunt excretate în laptele uman, dar la dozele terapeutice de TOTYLEM nu se anticipează efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați la sân. TOTYLEM poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date suficiente privind efectele gluconatului feros și ale acidului folic asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu a fost efectuat niciun studiu cu TOTYLEM pentru a evalua efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza mașini. Se anticipează că TOTYLEM nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și sunt citate mai jos ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvent	Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, reacție anafilactică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Bronhostenoză, necroză pulmonară (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, diaree, distensie abdominală, dureri abdominale, greață, pirozis, vărsături, scaune negre (culoare obișnuită).	Dinți pătați*, iritație gastro-intestinală, gastrită, pseudomelanoză gastro-intestinală**, ulcerație bucală, ulcerație faringiană***, leziuni esofagiene.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, angioedem, dermatită alergică.

* Petele brune sau negre de pe dinți sunt reversibile la întreruperea tratamentului.

** Conform datelor publicate în literatura de specialitate, la pacienții cărora li se administrează tratamente pe bază de fier, mucoasa stomacului și a tractului gastro-intestinal poate fi pigmentată, ceea ce poate să interfere cu intervențiile chirurgicale la nivel gastro-intestinal.

*** Pacienții cu tulburări de deglutiție pot prezenta, de asemenea, risc de leziuni esofagiene sau de necroză bronșică, în cazul unei căi false.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj cu săruri de fer, în special la copii mici, prin ingestie accidentală. Ingestia unei doze orale de 20 mg fer elementar/kg greutate corporală sau mai mult poate duce la simptome de intoxicație. Ingestia unei doze mai mari de 60 mg/kg poate duce la toxicitate severă. Echivalentul a 200 până la 250 mg fer elementar/kg este considerat potențial letal.

Intoxicația acută cu fer se poate produce în cinci etape:

- În prima etapă (0,5 până la 6 ore), pacientul prezintă în principal simptome gastro-intestinale, inclusiv dureri abdominale, vărsături, diaree, hematemeză și hematochezie. Pacienții cu o intoxicație doar ușoară sau moderată nu depășesc, în general, această primă etapă.
- Cea de-a doua etapă (6 până la 24 de ore), care nu este întotdeauna observată, reprezintă o etapă de recuperare aparentă, deoarece simptomele gastro-intestinale ale pacientului pot dispărea în ciuda cantităților toxice de absorbție a ferului.
- A treia etapă (6 până la 72 de ore) este caracterizată de reapariția simptomelor gastro-intestinale, șoc și acidoză metabolică. Coagulopatia indusă de fer, disfuncția hepatică, cardiomiopatia și insuficiența renală sunt, de asemenea, observate în această etapă.
- A patra etapă (12 până la 96 de ore) este caracterizată de o creștere a concentrațiilor aminotransferazelor și de o posibilă evoluție spre insuficiență hepatică.
- A cincea etapă (2 până la 8 săptămâni) reprezintă consecințele vindecării mucoasei gastro-intestinale lezate, inclusiv cicatrizarea și obstrucția pilorică sau a intestinului proximal.

Progresia de la un stadiu la altul poate fi foarte rapidă și nu toți pacienții trec prin toate etapele.

Tratamentul constând în lavaj gastric cu soluție de bicarbonat de sodiu 1 % trebuie instituit cât mai curând posibil. În funcție de concentrațiile serice de fer, se poate recomanda utilizarea unui agent chelator, cel mai specific fiind deferoxamina.

S-a constatat că administrarea de doze excesive de acid folic determină tulburări psihice, gastro-intestinale și de somn. Doza de acid folic conținută în TOTYLEM este foarte mică și, prin urmare, riscul de toxicitate asociat cu supradozajul este foarte scăzut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antianemice, preparate cu fer, fer în combinație cu acid folic
codul ATC: B03AD05.

LEGAT DE FER:

Ferul este un mineral esențial care joacă un rol cheie în multe funcții fiziologice, cum sunt transportul oxigenului, producția de ATP, sinteza ADN și transportul de electroni.

Mecanism de acțiune

Ferul este atomul central al grupărilor hem încorporate în hemoglobină și este, de asemenea, esențial pentru eritropoieză.

LEGAT DE ACIDUL FOLIC:

Mecanism de acțiune

Acidul folic (folat) acționează ca o coenzimă în transferul de atomi de carbon în biosinteza nucleotidelor purinice și a dezoxitimidină monofosfat, esențiale pentru sinteza ADN și ARN. În general, creșterea și multiplicarea celulelor necesită cantități semnificative de acid folic (folat): țesuturile sistemului nervos și eritrocitele.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

LEGAT DE FER:

Absorbție

Absorbția ferului este un proces activ care are loc în principal în duoden și în jejunul proximal. Absorbția este crescută atunci când rezervele de fer sunt reduse.

Absorbția ferului poate fi afectată de utilizarea concomitentă a anumitor alimente, băuturi sau de coadministrarea anumitor medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Distribuție

În organism, ferul este stocat în principal în măduva osoasă (eritroblaști) și în eritrocite. În ficat, splină și măduva osoasă, ferul este stocat într-un complex sub formă de feritină. În fluxul sanguin, ferul este transportat de transferină, în principal către măduva osoasă, unde este încorporat în hemoglobină.

Metabolizare

Ferul este un ion metalic, care nu este metabolizat de ficat.

Eliminare

Excreția medie de fer la subiecții sănătoși este estimată la aproximativ 1 mg/zi.

Principalele căi de eliminare sunt tractul gastro-intestinal (descuamarea enterocitului, degradarea hemului prin extravazarea eritrocitelor), tractul urogenital și pielea.

LEGAT DE ACIDUL FOLIC:

Absorbție

Acidul folic (folat) este absorbit rapid în tractul gastro-intestinal, în principal în partea proximală a intestinului subțire.

Distribuție

Folatul este distribuit în tot corpul. Principalul loc de depozitare a folatului este ficatul. Folatul este excretat în laptele matern.

Metabolizare

Folatul este transformat într-o formă metabolică activă, 5-metiltetrahidrofolat (5-MTHF), în plasmă și în ficat. Metaboliții de folat sunt supuși circulației enterohepatice.

Eliminare

Metaboliții de folat sunt eliminați în urină, iar folatul în exces este excretat nemetabolizat în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Diferitele studii de genotoxicitate (teste de micronucleu, teste de aberații cromozomiale) au arătat că acidul folic nu are un efect genotoxic specific.

Concluziile generale ale studiilor de genotoxicitate efectuate asupra sărurilor de fer au demonstrat că aceste săruri pot fi citotoxice și pot induce apoptoza în celulele proliferative la concentrații ridicate (testul Ames), dar nu au niciun efect genotoxic specific (testul micronucleului).

Conform diferitelor studii de carcinogenitate efectuate la șoareci și șobolani, nu a fost evaluat potențialul carcinogen al sărurilor de fer.

Folatul are un efect dublu asupra cancerului: dovezile indică faptul că ingestia în cantitate mare de alimente bogate în folați conferă protecție împotriva apariției cancerului colorectal, și poate și a altor cancere frecvente; iar unele observații în cadrul studiilor la animale demonstrează că ingestia în cantitate mare de folați în rândul celor care prezintă focare de neoplazie ar putea produce, în schimb, o promovare paradoxală a tumorigenezei: aceste efecte au fost observate numai la expuneri considerate suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om, ceea ce indică o relevanță redusă pentru utilizarea clinică.

În cele din urmă, la animale, nu sunt disponibile date suficiente privind efectele ale substanțelor active gluconat de fer și acid folic asupra funcției de reproducere. Sărurile solubile de fer au fost raportate ca nefiind toxice pentru reproducere (NOAEL 500 mg/kg și zi pentru sarea diclorurată), nefiind toxice pentru mame și nefiind embriotoxice sau teratogene la doze de până la 200 mg/kg și zi pentru sarea de sulfat (NOAEL 500 mg/kg și zi pentru sarea diclorurată).

Acidul folic a fost bine tolerat la o doză de douăzeci de ori mai mare decât nivelul considerat adecvat pentru șobolanii gestați (dietă cu 2 mg acid folic/kg) și care corespunde unei doze de aproximativ 40 de ori mai mare decât doza terapeutică la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Acid ascorbic
Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb

Film de acoperire:

Hipromeloză
Acid stearic
Celuloză microcristalină
Dioxid de titan (E 171)
Acid carminic lac de aluminiu (E 120)
Silicat de potasiu și aluminiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

30 comprimate în blistere (PVC-PE-PVDC/Al).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Laboratoire Innotech International
22 Avenue Aristide Briand
94110 Arcueil
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15167/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România www.anm.ro.