FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Totylem 60 mg/0,4 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Hierro (como gluconato ferroso hidratado) ..... 60,000 mg
Ácido fólico (como hidrato de ácido fólico) ..... 0,400 mg
Para un comprimido recubierto con película.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 158 mg de lactosa.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos recubiertos con película de color rosa nacarado, redondo, de 12 mm de diámetro y 7 mm de grosor.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento de la deficiencia de hierro con necesidades incrementadas de ácido fólico durante el embarazo, el posparto y la lactancia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

1 comprimido al día (60 mg de hierro y 0,4 mg de ácido fólico).

Duración del tratamiento
En caso de tratamiento profiláctico, las mujeres embarazadas deben recibir tratamiento durante 6 meses o, si no se pueden conseguir 6 meses de tratamiento durante el embarazo, continuar la profilaxis durante el periodo posparto (de 6 a 12 semanas después del parto).
En caso de deficiencia de hierro, la duración del tratamiento debe ser lo suficientemente prolongada como para restablecer las reservas de hierro (hierro sérico, receptor de transferrina sérico e índice de saturación de transferrina).

Los niveles séricos de hemoglobina y ferritina deben comprobarse 8 semanas después del inicio del tratamiento. El médico decidirá si es necesario un seguimiento posterior . En mujeres embarazadas, estas pruebas deben repetirse al menos una vez durante el segundo trimestre.

Niños y adolescentes
El producto no está destinado a su uso en la población pediátrica, ya que únicamente está indicado en mujeres durante el embarazo, el posparto y la lactancia.

Pacientes de edad avanzada
El producto no está destinado a su uso en población de edad avanzada, ya que únicamente está indicado en mujeres durante el embarazo, el posparto y la lactancia.

Pacientes con insuficiencia renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

De forma general, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4). No obstante, en caso de insuficiencia renal grave, el hierro debe administrarse por vía intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática
De forma general, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.
Los comprimidos no deben chuparse, masticarse ni mantenerse en la boca. Deben tragarse enteros con un vaso de agua (ver sección 4.4). Los comprimidos deben tomarse antes o durante las comidas, dependiendo de la tolerancia gastrointestinal, teniendo en cuenta las posibles interacciones con algunos alimentos (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Sobrecarga de hierro como hemosiderosis o hemocromatosis, anemia normo o hipersidémica como talasemia, anemia refractaria, anemia aplásica.
Anemias no ferropénicas (como la anemia hemolítica o la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12).
Transfusiones de sangre repetidas o crónicas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La suplementación con hierro no tiene ningún efecto sobre las concentraciones bajas de hierro en sangreasociadas a los síndromes inflamatorios.
La administración de suplementos de hierro debe combinarse, en la medida de lo posible, con el tratamiento de la causa subyacente.
Los pacientes con enfermedades gastrointestinales previas existentes, como enfermedad inflamatoria intestinal crónica, estenosis intestinale, divertículos, gastritis, úlcera gástrica e intestinal, deben tratarse con este medicamento con precaución.
El metabolismo del ácido fólico y el metabolismo de la vitamina B_{12} están íntimamente relacionados, de modo que la deficiencia de alguna de estas dos vitaminas provoca anemia megaloblástica y/o manifestaciones neurológicas asociadas. La administración de ácido fólico en situación de deficit de vitamina B_{12} no previene la aparición de signos clínicos y puede conducir a una recaída tanto neurológica como, posteriormente, hematológica. Por lo tanto, antes del tratamiento con este medicamento debe excluirse una deficiencia de vitamina B12.
En pacientes con deficit de ácido fólico clínicamente relevante se necesita una formulación con cantidades mayores de ácido fólico.
Los pacientes con trastornos de la deglución pueden presentar riesgo de ulceración faríngea o lesiones esofágicas.
La aspiración de comprimidos de hierro puede provocar necrosis de la mucosa bronquial, que puede dar lugar a tos, hemoptisis, broncostenosis y/o infección pulmonar (incluso si la aspiración se produjo días o meses antes de la aparición de estos síntomas). Los pacientes que tienen dificultades para tragar únicamente deben ser tratados con comprimidos de hierro tras una cuidadosa evaluación del riesgo de aspiración de cada paciente. Deberán considerarse formulaciones alternativas. Los pacientes deben buscar atención médica en caso de sospecha de aspiración (ver sección 4.8).

Debido al riesgo de aparición de manchas en los dientes y ulceración de la boca, la garganta y el esófago, los comprimidos no deben chuparse, masticarse ni mantenerse en la boca, sino tragarse enteros con un vaso de agua grande.
Este medicamento puede cambiar el color de las heces (negras) sin consecuencias clínicas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Según los datos publicados en la literatura, el revestimiento del estómago y del tracto gastrointestinal de los pacientes que reciben tratamientos a base de hierro puede estar pigmentado, lo que puede interferir con una cirugía gastrointestinal (ver sección 4.8).

Los pacientes con insuficiencia hepática, incluido hepatopatía alcohólica, hepatopatía grasa no alcohólica y hepatitis vírica, deben ser tratados cuidadosamente con este medicamento.
Los pacientes con insuficiencia renal pueden ver aumentadas sus necesidades de hierro. Los pacientes con enfermedad renal grave y crónica que necesiten eritropoyetina deben ser tratados con precaución y el hierro debe administrarse por vía intravenosa, dado que el hierro administrado por vía oral se absorbe mal en individuos urémicos (ver sección 4.2).

La ingesta concomitante de grandes cantidades de té o café inhibe la absorción del hierro (ver sección 4.5).

Una ingesta accidental elevada puede provocar una intoxicación grave, especialmente en niños pequeños (ver sección 4.9).

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente «exento de sodio».

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre Totylem

Combinaciones no recomendadas
Hierro (sales de hierro) (inyectable)
Lipotimia o incluso shock debido a la rápida liberación de hierro de su forma compleja y a la saturación de la transferrina.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo
Calcio
Disminución de la absorción gastrointestinal de sales de hierro.
Las sales de hierro deben tomarse entre comidas y no junto a calcio.

Colestiramina
Disminución de la absorción gastrointestinal de sales de hierro.
Las sales de hierro deben tomarse entre 1 y 2 horas antes o 4 horas después de la ingestión de colestiramina.

Antiácidos (incl. sales de aluminio, calcio y magnesio), inhibidores de la bomba de protones y adsorbentes
Disminución de la absorción gastrointestinal de sales de hierro.
Si es posible, debe espaciarse más de 2 horas la administración de sales de hierro con antiácidos y adsorbentes.

Trientina
Disminución de la absorción gastrointestinal de sales de hierro.
Debe espaciarse la administración de sales de hierro con trientina (más de 2 horas si es posible).

Alimentos
Los ácidos fíticos (cereales integrales), los vegetales, los polifenoles (té, café, vino tinto), el calcio (leche, productos lácteos) y algunas proteínas (huevos) dificultan considerablemente la absorción del hierro.
Si es posible, la administración de sales de hierro y estos alimentos debe espaciarse más de 2 horas .

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Combinaciones a tener en cuenta
Antagonistas del ácido fólico
Los antagonistas del ácido fólico, como el metotrexato o la sulfasalazina, pueden disminuir el efecto del ácido fólico debido a sus propiedades antagonistas.

Cloranfenicol
La administración simultánea de cloranfenicol y ácido fólico puede distorsionar la respuesta hematopoyética al ácido fólico.

5-fluorouracilo y otras fluoropirimidinas orales
Tanto los efectos citostáticos como los efectos adversos del 5-fluorouracilo y otras fluoropirimidinas orales pueden verse potenciados por la administración concomitante de dosis elevadas de ácido fólico.

Efectos de Totylem sobre otros medicamentos.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo
Bifosfonatos (vía oral)
Disminución de la absorción gastrointestinal de los bifosfonatos.
La administración de sales de hierro debe espaciarse de los bifosfonatos (al menos 30 minutos o más de 2 horas, si es posible, dependiendo del bifosfonato).

Tetraciclinas (vía oral)
Disminución de la absorción gastrointestinal de los antibióticos de ciclina (formación de complejos).
La administración de sales de hierro con antibióticos de ciclina debe espaciarse más de 2 horas (si es posible).

Entacapona
Disminución de la absorción gastrointestinal de entacapona y hierro debido a la quelación del hierro por entacapona.
La administración de sales de hierro con entacapona debe espaciarse más de 2 horas (si es posible).

Fluoroquinolonas, hormonas tiroideas, carbidopa, levodopa, metildopa, penicilamina, estroncio, zinc
Disminución de la absorción gastrointestinal de estas sustancias.
La administración de sales de hierro con estas sustancias debe espaciarse más de 2 horas (si es posible).

Inhibidores de la integrasa del VIH
Disminución de la absorción gastrointestinal de los inhibidores de la integrasa del VIH en caso de uso concomitante en ayunas.

Las sales de hierro deben tomarse junto con los inhibidores de la integrasa del VIH, junto con alimentos o por separado (con más de 2 horas de diferencia si es posible).

Fenobarbital, primidona, fenitoína, fosfenitoína, carbamazepina, feneturida
La concentración plasmáticas de estos anticonvulsivantes disminuye por un aumento de su metabolismo, en el que el folato es uno de los cofactores.
Se requiere monitorización clínica, control de las concentraciones plasmáticas del fármaco antiepiléptico y ajuste de la dosis, si procede, durante la suplementación con ácido fólico y tras su interrupción.

Combinaciones a tener en cuenta
Ácido acetohidroxámico
Disminución de la absorción gastrointestinal de los dos medicamentos por quelación del hierro.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados expuestos) indican ausencia de malformaciones y de toxicidad feto/neonatal. Este medicamento puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia
El hierro y el ácido fólico se excretan en la leche humana, pero a dosis terapéuticas de este medicamento no se prevén efectos sobre los recién nacidos/ lactantes alimentados con leche materna. este medicamento puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se dispone de datos suficientes sobre los efectos del gluconato ferroso hidratado y el ácido fólico en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio con este medicamento para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se prevé que este medicamento tenga un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se recogen los efectos adversos según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas y se ordenan según su frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muy raros (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación MedDRA por órgano y sistemas	**Frecuentes**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Estenosis bronquial, necrosis pulmonar (véase la sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas, ardor de estómago, vómitos, heces negras (color habitual).	Manchas en los dientes*, irritación gastrointestinal, gastritis, pseudomelanosis gastrointestinal**, ulceración bucal, ulceración faríngea***, lesión esofágica.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema, dermatitis alérgica.

* Las manchas marrones o negras en los dientes son reversibles al interrumpir el tratamiento.

**En base a los datos publicados en la literatura, el revestimiento del estómago y del tracto gastrointestinal de los pacientes que reciben tratamientos a base de hierro puede pigmentarse, lo que puede interferir con la cirugía gastrointestinal.

*** Los pacientes con trastornos deglutorios también pueden presentar riesgo de lesiones esofágicas o de necrosis bronquial, en caso de falsa vía.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

Se han descrito casos de sobredosis con sales de hierro, sobre todo en niños pequeños, por ingestión accidental. La ingestión de una dosis oral de 20 mg de hierro elemental/kg de peso corporal o más puede provocar síntomas de intoxicación. La ingestión de más de 60 mg/kg puede provocar toxicidad grave. El equivalente de 200 a 250 mg de hierro elemental/kg se considera potencialmente mortal.

La intoxicación aguda por hierro puede presentarse en cinco fases:

- En la primera fase (de 0,5 a 6 horas), el paciente presenta principalmente síntomas gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, vómitos, diarrea, hematemesis y hematoquecia. Los pacientes con intoxicación leve o moderada no suelen superar esta primera fase.
- La segunda etapa (de 6 a 24 horas), que no siempre se observa, representa una fase de recuperación aparente, ya que los síntomas gastrointestinales del paciente pueden resolverse a pesar de la absorción de cantidades tóxicas de hierro.
- La tercera fase (de 6 a 72 horas) se caracteriza por la reaparición de síntomas gastrointestinales, shock y acidosis metabólica. En esta fase también se observa coagulopatía inducida por el hierro, disfunción hepática, cardiomiopatía e insuficiencia renal.
- La cuarta fase (de 12 a 96 horas) se caracteriza por una elevación de los niveles de aminotransferasas y una posible progresión a insuficiencia hepática.
- La quinta etapa (de 2 a 8 semanas) representa las consecuencias de la cicatrización de la mucosa gastrointestinal lesionada, incluida la cicatrización pilórica o intestinal proximal y la obstrucción.

La progresión de un estadio a otro puede ser muy rápida, y no todos los pacientes pasan por todos los estadios.

El tratamiento consiste en un lavado gástrico con solución de bicarbonato sódico al 1 %, y debe instaurarse lo antes posible. En función de las concentraciones séricas de hierro, puede recomendarse el uso de un agente quelante, siendo el más específico la deferoxamina.

Se ha observado que la administración de dosis excesivas de ácido fólico da lugar a trastornos mentales, gastrointestinales y del sueño. La dosis de ácido fólico contenida en este medicamento es muy baja y, por lo tanto, el riesgo de toxicidad asociado a la sobredosis es muy bajo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: preparados antianémicos, código ATC: B03AD05.

Relacionados con el hierro:

El hierro es un nutriente mineral esencial que desempeña un papel clave en muchas funciones fisiológicas, tales como el transporte de oxígeno, la producción de ATP, la síntesis de ADN y el transporte de electrones.

<u>Mecanismo de acción</u>
El hierro es el átomo central de los grupos hemo integrados en la hemoglobina y también es esencial para la eritropoyesis.

Relacionados con el ácido fólico:

<u>Mecanismo de acción</u>
El ácido fólico (folato) actúa como coenzima en la transferencia de átomos de carbono en la biosíntesis de nucleótidos de purina y monofosfato de desoximidina esenciales para la síntesis de ADN y ARN. En general, el crecimiento y la multiplicación celular requieren cantidades importantes de ácido fólico (folato): tejidos del sistema nervioso y eritrocitos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Relacionados con el hierro:

Absorción
La absorción del hierro es un proceso activo que se produce principalmente en el duodeno y el yeyuno proximal. La absorción aumenta cuando disminuyen las reservas de hierro.
La absorción de hierro puede verse afectada por el uso concomitante de determinados alimentos, bebidas o la administración conjunta de ciertos medicamentos (véanse las secciones 4.4 y 4.5).

Distribución
En el organismo, el hierro se almacena principalmente en la médula ósea (eritroblastos) y en los eritrocitos. El hierro se almacena en un complejo en forma de ferritina en el hígado, el bazo y la médula ósea. En el torrente sanguíneo, al hierro lo transporta la transferrina, principalmente a la médula ósea, donde se incorpora a la hemoglobina.

Biotransformación
El hierro es un ion metálico, no metabolizado por el hígado.

Eliminación
La excreción media de hierro en sujetos sanos se estima en aproximadamente 1 mg/día.
Las principales vías de eliminación son el tracto gastrointestinal (desprendimiento de enterocitos, degradación del hemo por extravasación eritrocitaria), el tracto urogenital y la piel.

Relacionados con el ácido fólico:

Absorción
El ácido fólico (folato) se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, principalmente en la parte proximal del intestino delgado.

Distribución
El folato se distribuye por todo el organismo. El principal lugar de almacenamiento del folato es el hígado. El folato se excreta en la leche materna.

Biotransformación
El folato se transforma en una forma metabólica activa, el 5metiltetrahidrofolato (5MTHF), en el plasma y el hígado. Los metabolitos del folato pasan por la circulación enterohepática.

Eliminación
Los metabolitos del folato se eliminan en la orina y el folato excesivo se excreta inalterado en la orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.
Los diferentes estudios de genotoxicidad (pruebas de micronúcleos, ensayo de aberración cromosómica) demostraron que el ácido fólico no tiene ningún efecto genotóxico específico.
Las conclusiones generales de los estudios de genotoxicidad realizados sobre las sales de hierro demostraron que estas sales pueden ser citotóxicas e inducir la apoptosis en células proliferativas en concentraciones elevadas (test de Ames), pero no tienen ningún efecto genotóxico específico (ensayo de micronúcleos).
Según diferentes estudios de carcinogenicidad realizados en ratones y ratas, no se ha evaluado el potencial cancerígeno de las sales de hierro.
El folato tiene un doble efecto contra el cáncer: las pruebas indican que una ingesta abundante de alimentos ricos en folato proporciona protección contra el desarrollo del cáncer colorrectal, y quizá también de otros

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tipos de cáncer comunes; y algunas observaciones en estudios con animales demuestran que una ingesta demasiado abundante de folato entre quienes albergan focos existentes de neoplasia podría, por el contrario, producir una promoción paradójica de la tumorigénesis: estos efectos solamente se han observado a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición humana máxima, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.
Por último, no se dispone de datos suficientes en animales sobre los efectos en la reproducción de los principios activos gluconato ferroso hidratado y ácido fólico. Se ha notificado que las sales solubles de hierro no son tóxicas para la reproducción (NOAEL 500 mg/kg/día para la sal dicloruro), no son tóxicas para las madres y no son embriotóxicas ni teratogénicas en dosis de hasta 200 mg/kg/día para la sal sulfato (NOAEL 500 mg/kg/día para la sal dicloruro).
El ácido fólico se toleró bien a una dosis veinte veces superior al nivel considerado adecuado para ratas preñadas (2 mg de ácido fólico/kg de dieta) y correspondiente a una dosis unas 40 veces superior a la dosis terapéutica en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Ácido ascórbico
Hipromelosa
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz

Recubrimiento:
Hipromelosa
Ácido esteárico
Celulosa microcristalina
Dióxido de titanio (E171)
Laca de carmín (E120)
Silicato de aluminio y potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

30 comprimidos en blíster (PVC/PE/PVDC/Aluminio).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL
22 AVENUE ARISTIDE BRIAND
94110 ARCUEIL
FRANCIA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios