

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maltofer 2,5 mg/tippa, tipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tippa liuosta sisältää rauta(III)hydroksidipolymaltoosikompleksia määrän, joka vastaa 2,5 mg:aa kolmiarvoista rautaa.

Yksi millilitra tippoja sisältää rauta(III)hydroksidipolymaltoosikompleksia määrän, joka vastaa 50 mg:aa kolmiarvoista rautaa.

Yksi millilitra liuosta vastaa 20:tä tippaa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi 2,5 mg/tippa (50 mg/ml),
natriummetyyliparahydroksibentsoaatti (E219) 0,1 mg/tippa (2,0 mg/ml),
natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217) 0,01 mg/tippa (0,22 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tipat, liuos

Tummanruskea liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raudanpuutoksen hoito ja ehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus ja hoidon kesto ovat riippuvaisia raudanpuutoksen asteesta.

Raudanpuutoksen, mukaan lukien raudanpuutosanemian, hoito ja ehkäisy:

	Päivittäinen raudan tarve	Annostus
<i>Imeväiset (2 kg – alle 15 kg)</i>	<i>2,5–5 mg rautaa/painokilo</i>	<i>1–2 tippaa/painokilo/vrk</i>
<i>Lapset (15–30 kg)</i>	<i>25–100 mg rautaa</i>	<i>10–40 tippaa/vrk (0,5–2 ml/vrk)</i>
<i>Lapset (> 30 kg), aikuiset ja raskaana olevat naiset</i>	<i>50–300* mg rautaa</i>	<i>20–60 tippaa/vrk (1–3 ml/vrk)</i>

*Maltofer-purutabletteja on käytettävä silloin, kun raudan tarve on yli 150 mg/vrk (60 tippaa) (esim. 2 tablettia vastaa 200 mg rautaa).

Laskuvirheiden välttämiseksi suositellaan, että	Esimerkki antoaikataulusta
30 tippaa	15 tippaa kahdesti päivässä
40 tippaa	20 tippaa kahdesti päivässä
50 tippaa	15 tippaa kahdesti päivässä ja 20 tippaa kerran päivässä
60 tippaa	20 tippaa kolmesti päivässä
> 60 tippaa	Purutabletteja tulee käyttää

Antotapa

Vuorokausiannos voidaan jakaa useaan osa-annokseen tai ottaa yhdellä kertaa. Ruoka ja juoma eivät vaikuta Maltofer-valmisteen sisältämän raudan imeytymiseen. Maltofer voidaan ottaa ilman ruokaa tai aterioiden yhteydessä. Maltofer-tipat suositellaan kuitenkin otettavaksi aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen. Tämä voi vähentää ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Maltofer-valmisteen sekoittaminen nestemäiseen ruokaan vähentää myös hampaiden värjäytymistä.

Maltofer-tipat voidaan sekoittaa hedelmä- ja vihannesmehuihin, vauvanruokaan tai pulloruokaan. Seoksen mahdolliset lievät värimuutokset eivät vaikuta mehujen/vauvanruoan makuun eivätkä Maltofer-valmisteen tehoon.

Pulloa on pidettävä pystysuorassa, jotta varmistutaan Maltofer-tippojen tarkasta annostelusta. Tippojen pitäisi virrata heti. Jos näin ei käy, pulloa napautetaan varovasti, kunnes muodostuu tippa. Pulloa ei saa ravistaa.

Erityisryhmät

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu lainkaan tai juuri lainkaan tietoa Maltofer-valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla on näyttöä merkittävästä ruoansulatuselimistön häiriöstä tai joilla on ollut sellainen aiemmin. Kun otetaan huomioon markkinoilletulon jälkeinen kokemus Maltofer-valmisteen tehosta ja turvallisuudesta, mikään ei viittaa siihen, että Maltofer-valmisteen turvallisuus- ja tehoprofiili olisi näillä potilailla erilainen. Siksi näille potilasryhmille ei tarvita erityisiä annossuosituksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raudan liikakertymä elimistössä, esim. hemokromatoosi, hemosideroosi.

Raudankäyttöhäiriöt, kuten lyijymyrkytyksen aiheuttama anemia, sideroplastinen anemia, talassemia.

Anemia, jota ei ole aiheuttanut raudanpuutos, kuten hemolyyttinen anemia tai B12-vitamiinin puutoksesta johtuva megaloplastinen anemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maltofer-hoidon aikana uloste voi värjäytyä tummaksi, mutta sillä ei ole kliinistä merkitystä.

Infektiot tai kasvaimet voivat aiheuttaa anemiaa. Koska raudankäyttö mahdollistuu vasta ensisijaisen sairauden korjaamisen jälkeen, hyötyjen ja riskien arviointi on suositeltavaa.

Apuaineet natriummetyylihydroksibentsoaatti (E219) ja natriumpropyylihydroksibentsoaatti (E217) saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Maltofer-tipat sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 5 mg natriumia per millilitra (0,25 mg per tippa), joka vastaa 0,25 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rautapolymaltoosikompleksin yhteisvaikutuksia tetrasykliinin tai alumiinihydroksidin kanssa selvitettiin kolmessa ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa (vaihtovuoroinen tutkimusasetelma, 22 potilasta kussakin tutkimuksessa). Tetrasykliinin imeytymisen ei todettu vähentyneen merkittävästi. Tetrasykliinin pitoisuus plasmassa ei laskenut bakteriostaasin saavuttamiseen tarvittavan, pienimmän bakteerien kasvua estävän pitoisuuden alle. Alumiinihydroksidi ja tetrasykliini eivät vähentäneet raudan imeytymistä rautapolymaltoosikompleksista. Näin ollen rautapolymaltoosikompleksia voi käyttää samanaikaisesti tetrasykliinin tai muiden fenoliyhdisteiden ja alumiinihydroksidin kanssa.

Yhteisvaikutuksia rautapolymaltoosikompleksin kanssa ei ole todettu rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin tetrasykliiniä, alumiinihydroksidia, asetyyylisalisylaattia, sulfasalatsiinia, kalsiumkarbonaattia, kalsiumasetaattia ja kalsiumfosfaattia yhdessä D3-vitamiinin, bromatsepaamin, magnesiumaspartaatin, D-penisillamiinin, metyyliidopan, parasetamolin ja auranofiinin kanssa.

Rautapolymaltoosikompleksilla tehdyissä in vitro -tutkimuksissa ei todettu yhteisvaikutuksia myöskään ruoan aineosien, kuten fytinihapon, oksaalihapon, tanniinin, natriumalginaatin, koliinin ja koliinisuolojen, A-vitamiinin, D3-vitamiinin, E-vitamiinin, soijaöljyn eikä soijajauhon kanssa. Näiden tulosten perusteella rautapolymaltoosikompleksin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen.

Maito ei vaikuta Maltofer-valmisteen sisältämän raudan imeytymiseen. Maltofer-valmisteen voi siis sekoittaa rintamaitoon tai lehmänmaitoon.

Hoito ei häiritse ulosteen piilevän veren tutkimusta (hemoglobiiniselektiivistä), joten hoitoa ei tarvitse keskeyttää sen takia.

Parenteraalisen raudan ja suun kautta annettavan raudan samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä se vähentää suun kautta annettavan raudan imeytymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) Maltofer-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Tiedot rajallisesta määrästä raskaana olevia naisia ensimmäisen raskauskolmanneksen jälkeen eivät ole osoittaneet Maltofer-valmisteella olevan haitallisia vaikutuksia raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suorita tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Maltofer-valmistetta saa käyttää raskauden aikana, kun raudanpuutoksen riski on selkeästi olemassa.

Imetys

Äidinmaito sisältää luonnostaan rautaa laktoferriniin sitoutuneena. Kompleksista äidinmaitoon siirtyvän raudan määrää ei tiedetä. Maltofer-valmistetta saa käyttää imetyksen aikana, kun raudanpuutoksen riski on olemassa.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt rautapolymaltoosikompleksitutkimukset eivät ole paljastaneet mitään hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asiaan liittyviä tutkimuksia ei ole tehty. On kuitenkin epätodennäköistä, että Maltofer vaikuttaisi ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Maltofer-valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä on arvioitu 24 julkaisun tai kliinisen tutkimusraportin meta-analyysissä, joka kattaa yhteensä 1 473 valmistetta saanutta potilasta.

Pääasialliset tutkimuksissa ilmoitetut lääkkeen haittavaikutukset esiintyivät neljässä elinjärjestelmäluokassa (ks. taulukko 1).

Ulosteiden värjäytyminen on yleisesti tunnettu suun kautta otettavien rautalääkkeiden haittavaikutus, mutta sillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä ja siitä ei usein tehdä ilmoitusta. Muita yleisiä lääkkeen haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset (pahoinvointi, ummetus, ripuli ja vatsakipu).

Taulukko 1 Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut lääkkeen haittavaikutukset

Binjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)	Harvinainen ($< 1/1\,000$)
Ruoansulatuselimistö	Ulosteiden värjäytyminen ⁽¹⁾	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu ⁽²⁾ , ummetus	Oksentelu ⁽³⁾ , hampaiden värjäytyminen ⁽⁴⁾ , gastriitti	
Iho ja ihonalainen kudus			Kutina, ihottuma ^(5,6) , nokkosihottuma ⁽⁶⁾ , ihon punoitus ⁽⁶⁾	
Hermosto			Päänsärky	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihasspasmit ⁽⁷⁾ , lihaskipu

1 Ulosteiden värjäytymistä raportoitiin meta-analyysissä harvemmin, mutta se on suun kautta otettavien rautalääkkeiden yleisesti tiedossa oleva vaikutus. Siksi se on luokiteltu hyvin yleiseksi haittavaikutukseksi.

2 Mukaan lukien: vatsakipu, dyspepsia, keskiylävatsavaivat, vatsan turpoaminen

3 Mukaan lukien: oksentelu, refluksi

4 Hampaiden värjäytymistä raportoitiin haittatapahtumana 0,1 %:lla potilaista, ja se on suun kautta otettavien rautalääkkeiden tunnettu haittavaikutus. Hampaiden värjäytymistä voidaan estää tehokkaalla hampaiden puhdistuksella, ja se voidaan välttää käyttämällä tipat nestemäiseen ruokaan tai käyttämällä pilliä.

5 Mukaan lukien: ihottuma, makulaarinen ihottuma, rakkulaihottuma

6 Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista peräisin olevaa tietoa, arvio ilmaantuvuudesta < 1/491 potilasta (95 %:n luottamusvälin ylärajana)

7 Mukaan lukien: tahattomat lihasspasmit, vapina

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa rautapolymaltoosikompleksin aiheuttama myrkytys tai raudan kertyminen on epätodennäköistä johtuen sen vähäisestä toksisuudesta (toisin sanoen hiirille tai rotille tappava annos, joka tappaa 50 % koe-eläimistä [LD50], on yli 2 000 mg rautaa painokiloa kohden) ja elimistön kyvystä säädellä raudan imeytymistä (ks. kohta 5.3). Kuolemaan johtaneita tahattomia myrkytystapauksia ei ole ilmoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kolmiarvoinen rauta, oraaliset valmisteet; rautaoksidipolymaltoosikompleksit, ATC-koodi: B03AB05

Vaikutusmekanismi

Rautapolymaltoosikompleksissa monitumaisia rauta (III)-hydroksidiytimiä ympäröi joukko ei-kovalenttisesti sitoutuneita polymaltoosimolekyylejä, minkä seurauksena kompleksin keskimääräinen molekyylimassa on noin 50 kDa. Rautapolymaltoosikompleksin monitumaisen rautaytimen rakenne muistuttaa fysiologista rautaa varastoivaa proteiinia, ferritiiniä. Rautapolymaltoosikompleksi on stabiili, eikä siitä vapaudu suuria määriä rautaa fysiologisissa olosuhteissa. Kokonsa takia rautapolymaltoosikompleksin diffuusio solukalvon läpi limakalvoissa on noin 40 kertaa vähäisempää kuin useimpien vesiliukoisten rauta(II)-suolojen, jotka ovat vesiliuoksessa heksa-akva-rauta(II)-ionikomplekseina. Rautapolymaltoosikompleksin rauta imeytyy suolistosta aktiivisen mekanismin kautta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Imeytynyt rauta sitoutuu transferriniin ja joko käytetään hemoglobiinisynteesiin luuytimessä tai varastoidaan pääasiassa maksaan, jossa se on sitoutuneena ferritiiniin. Tietoa lääkkeen farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista, ks. kohta 4.5.

Kliininen teho ja turvallisuus

Rautapolymaltoosikompleksin teho hemoglobiiniarvon normalisoinnissa ja rautavarastojen täyttämässä on osoitettu useissa satunnaistetuissa, lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla, joiden raudanpuutoksen aste vaihteli. Näihin tutkimuksiin osallistui yli 3 800 tutkittavaa, ja heistä noin 2 300 sai Maltofer-valmistetta.

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin osallistui noin 900 aikuista, ja heistä noin 500 sai rautapolymaltoosikompleksia.

Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistuneilla 91 aikuisella oli raudanpuutos mutta ei anemiaa, Maltofer (200 mg rautaa/vrk) suurensi merkitsevästi 37 aikuisen tutkittavan hemoglobiiniarvoja 8 viikon hoidon aikana ja seerumin ferritiinipitoisuuksia 6 kuukauden hoidon aikana.

Vertailuvalmisteella kontrolloiduissa tutkimuksissa, joihin osallistui yli 300 Maltofer-hoitoa saanutta aikuispotilasta, Maltofer (100–200 mg rautaa/vrk) suurensi hemoglobiiniarvoa annoksesta riippuvalla tavalla. Tulokset olivat samankaltaisia kuin 3 viikosta 6 kuukauteen kestäneen ferrosulfaatti- tai ferrofumaraattihoidon jälkeen.

Raskaana olevat ja imettävät naiset

Maltofer-valmisteen tehoa ja siedettävyyttä on tutkittu yhdessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautapolymaltoosikompleksin käyttöä imettäville äideille, seitsemässä tutkimuksessa, jossa arvioitiin rautapolymaltoosikompleksin käyttöä raskaana oleville naisille joko foolihapon kanssa tai ilman sitä, sekä yhdessä tutkimuksessa, johon osallistui sekä raskaana olevia naisia että naisia, jotka eivät olleet raskaana. Yhteensä noin 400 naista sai rautapolymaltoosikompleksia raskauden aikana.

Maltofer-valmisteen teho ja siedettävyys raskaana olevilla naisilla on vahvistettu 80:lla raudanpuutosanemiaa sairastavalla tutkittavalla (joista 41 sai rautapolymaltoosikompleksia) tehdyssä avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa, jossa arvioitiin rautapolymaltoosikompleksin tehoa ja turvallisuutta ferrosulfaattiin verrattuna. Hemoglobiiniarvon muutokset lähtötilanteesta päivään 60 ja päivään 90 olivat hoitoryhmissä samankaltaisia, ja keskimääräiset hemoglobiiniarvot päivän 90 kohdalla olivat rautapolymaltoosikompleksia saaneessa ryhmässä 119 g/l ja ferrosulfaattia saaneessa ryhmässä 117 g/l. Yleisesti ottaen ferrosulfaattia saaneilla tutkittavilla esiintyi enemmän haittavaikutuksia kuin rautapolymaltoosikompleksia saaneilla tutkittavilla.

Maltofer-valmisteen teho anemian ehkäisyssä ja hoidossa imettävillä äideillä on vahvistettu yhdessä

kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa rautapolymaltoosikompleksia verrattiin hoitamattomaan verrokkiryhmään. Tutkimuksessa 25 naista sai ennaltaehkäisevästi rautapolymaltoosikompleksia (100 mg rautaa/vrk) kolmen kuukauden ajan, kun taas loput 25 naista eivät saaneet lainkaan rautalääkkeitä. Rautapolymaltoosikompleksia saaneiden äitien kaikki testatut laboratorioparametrit (esim. hemoglobiini, seerumin kokonaisraudansitomiskapasiteetti, seerumin ferritiini, transferriniisaturaatio [TSAT], äidinmaidon rauta ja laktoferrini) paranivat merkitsevästi ($p < 0,001$), toisin kuin hoitamattoman verrokkiryhmän. Rautapolymaltoosikompleksia saaneiden äitien keskimääräiset hemoglobiiniarvot nousivat arvosta 111 g/l arvoon 124 g/l ($p < 0,001$) ja seerumin ferritiini arvosta 45 mikrog/l arvoon 68 mikrog/l ($p < 0,001$). Hoitamattomien äitien keskimääräiset hemoglobiiniarvot laskivat arvosta 112 g/l arvoon 91 g/l ($p < 0,001$) ja seerumin ferritiiniarvot arvosta 45 mikrog/l arvoon 19 mikrog/l ($p < 0,001$). Sama suuntaus oli nähtävissä myös rintaruokituilla lapsilla, eikä merkittäviä haittatapahtumia todettu.

Imeväiset, lapset ja nuoret

Maltofer-valmiste on osoitettu nostavan imeväisten, lasten ja nuorten hemoglobiiniarvoja tehokkaasti. Lapsilla tai nuorilla on tehty 18 kliinistä tutkimusta, joissa rautapolymaltoosikompleksin vertailuvalmisteena käytettiin joko lumelääkettä (2 tutkimusta) tai jotakin toista rautavalmistetta (16 tutkimusta). Lisäksi pelkän rautapolymaltoosikompleksin tai rautapolymaltoosikompleksin ja foolihapon (1 tutkimus) vaikutuksia on tutkittu ilman vertailuhoitoa 11 kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui noin 2 500 pediatria tutkittavaa, ja osallistujista noin 1 400 sai Maltofer-valmistetta.

Tutkimuksissa Maltofer suurensi hemoglobiiniarvoja samalla tavalla kuin ferrosulfaatti tai ferro(II)proteiinisuktsylaatti 2–6 kuukauden hoidon jälkeen. Poikkeuksia oli yksi. Joissakin tutkimuksissa Maltofer-valmisteella saavutettiin samankaltainen tai jopa suurempi seerumin ferritiiniarvon nousu, mutta yhdessä tutkimuksessa nousu oli suurempi kaksiarvoista rautaa saaneilla. Ruoka ilun ei ole havaittu heikentävän Maltofer-valmisteeseen tehoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Rautapolymaltoosikompleksin sisältämä rauta imeytyy kontrolloidun mekanismin kautta. Seerumin rautapitoisuuden nousu annostelun jälkeen ei ole verrannollinen hemoglobiiniin sitoutumisena mitattavaan raudan kokonaisimeytymiseen. Radioaktiivisesti merkityllä rautapolymaltoosikompleksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että punasoluihin otton (hemoglobiiniin sitoutumisen) prosentiosuuden ja koko kehoon imeytymisen välillä on selkeä korrelaatio. Rautapolymaltoosikompleksin sisältämä rauta imeytyy parhaiten pohjukaissuolesta ja tyhjäsuolesta. Muiden suun kautta otettavien rautavalmisteiden tavoin raudan suhteellinen imeytyminen rautapolymaltoosikompleksista, joka mitataan hemoglobiiniin sitoutumisena, väheni rauta-annosten suurentuessa. Myös raudanpuutoksen asteen (seerumin ferritiiniarvojen) ja imeytyneen raudan suhteellisen määrän välillä todettiin korrelaatio (mitä vaikeaa-asteisempi raudanpuutos, sitä suurempi suhteellinen imeytyminen). Toisin kuin rautasuolojen kohdalla, ruoan ei todettu vaikuttavan rautapolymaltoosikompleksin sisältämän raudan biologiseen hyötyosuuteen negatiivisesti ei-kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa rautapolymaltoosikompleksin sisältämän raudan biologisen hyötyosuuden todettiin suurentuneen merkitsevästi, kun taas muissa tutkimuksissa samanaikaisella ruokailulla todettiin olevan myönteisiä mutta ei kliinisesti merkittäviä vaikutuksia.

Jakautuminen

Ruoansulatuskanavasta imeytyvä rauta siirtyy vereen ja sitoutuu siellä välittömästi transferriniin. Transferriniin sitoutunut rauta jakautuu kohteisiin, joissa sille on tarvetta, tai varastoituu elimiin, kuten maksaan ja pernaan. Rautapolymaltoosikompleksin sisältämän raudan jakautuminen imeytymisen jälkeen on osoitettu tutkimuksessa, jossa käytettiin kaksoisisooppitekniikkaa (^{55}Fe ja ^{59}Fe).

Biotransformaatio

Suurin osa raudasta sitoutuu happea kuljettavaan proteiiniin, hemoglobiiniin, erytropoieesin aikana luuytimessä tai varastoituu ferritiiniin. Punasolujen sisältämä rauta kierrätetään elinkaarensa lopussa. Polymaltoosin hajoamistuotteet (maltoosi ja glukonaatti) muuttuvat glukoosiksi, joka hyödynnetään intermediaarisessa aineenvaihdunnassa.

Eliminaatio

Imeytymätön rauta poistuu elimistöstä ulosteen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT**6.1 Apuaineet**

Puhdistettu vesi

Sakkaroosi

Kermaesanssi (sisältää propyleeniglykolia ja vanilliinia)

Natriummetyyliparahydroksibentsoaatti (E219)

Natriumpropyyli parahydroksibentsoaatti (E217)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Ei saa jäätää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

30 ml (600 tippaa). Tyypin III ruskeasta lasista valmistettu pullo, jossa on tiputin ja avaamattomuuden osoittava kierrekorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vifor France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris La Défense Cedex

Ranska

Puh: +33 (0) 1 41 06 58 90

Faksi: +33 (0) 1 41 06 58 99

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35892

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.07.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Maltofer 2,5 mg/droppe, orala droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En droppe av lösningen innehåller polymaltoskomplex (IPC) av järn(III)hydroxid motsvarande 2,5 mg järn(III).

1 ml droppar innehåller polymaltoskomplex (IPC) av järn(III)hydroxid motsvarande 50 mg järn(III). 1 ml av lösningen är lika med 20 droppar.

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros 2,5 mg/droppe (50 mg/ml), natriummetylparahydroxibensoat (E219) 0,1 mg/dropp (2,0 mg/ml), natriumpropylparahydroxibensoat (E217) 0,01 mg/droppe (0,22 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Orala droppar, lösning
Mörkbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och förebyggande av järnbrist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och behandlingstiden beror på graden av järnbrist.

Behandling och förebyggande av järnbrist inklusive järnbristanemi:

	Dagligt järnbehov	Dosering
Spädbarn (2 kg – mindre än 15 kg)	2,5-5 mg järn per kg kroppsvikt dagligen	1-2 droppar per kg kroppsvikt dagligen
Barn (15 kg – 30 kg)	25-100 mg järn	10-40 droppar dagligen (0,5-2 ml dagligen)
Barn (>30 kg), vuxna och gravida kvinnor	50-300* mg järn	20-60 droppar dagligen (1-3 ml dagligen)

*Maltofer tuggtabletter ska användas när järnbehovet är mer än 150 mg dagligen (60 droppar) (t.ex. 2 tabletter motsvarar 200 mg järn).

Det rekommenderas att den dagliga dosen delas upp i separata doser om maximalt 20 droppar för att undvika räknefel. Till exempel:

Totalt antal droppar som ska administreras	Exempel på dosregim
30 droppar	15 droppar 2 gånger dagligen
40 droppar	20 droppar 2 gånger dagligen
50 droppar	15 droppar 2 gånger dagligen 20 droppar en gång dagligen
60 droppar	20 droppar 3 gånger dagligen
>60 droppar	Tuggtabletter ska användas

Administreringssätt

Den dagliga dosen kan delas upp i separata doser eller tas samtidigt. Mat och dryck påverkar inte hur väl kroppen tar upp järn från Maltofer. Maltofer kan tas utan mat eller tillsammans med måltider. Vi rekommenderar däremot att Maltofer droppar tas under eller direkt efter en måltid. Detta kan minska gastrointestina biverkningar. Om Maltofer blandas med mat i flytande form kan det även förhindra att tänderna missfärgas.

Maltofer droppar kan blandas med frukt- och grönsaksjuice eller med barmat eller flaskmat. Den svaga missfärgningen av blandningen påverkar varken smaken på juicer/barnmat eller effekten av Maltofer. Flaskan måste hållas vinkelrätt för att säkerställa exakt dosering av Maltofer droppar. Dropparna ska flyta direkt. Om de inte gör det ska du knacka försiktigt på flaskan tills en droppe bildas. Skaka inte flaskan.

Särskilda populationer

Det finns antingen inga eller endast mycket begränsade data från kliniska studier tillgängliga om användning av Maltofer i patientpopulationer med anamnes eller tecken på betydande gastrointestina störningar, nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, och hos äldre patienter. Med tanke på erfarenheterna av effekten och säkerheten för Maltofer efter godkännandet för försäljning finns det inga belägg för att säkerhets- och effektprofilen för Maltofer är annorlunda hos dessa patienter, och därför behövs inga speciella dosrekommendationer för dessa patientpopulationer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Järnöverskott, som till exempel hemokromatos, hemosideros.

Störningar i järnets utnyttjande, som till exempel anemi på grund av blyförgiftning, sidero-akrestisk anemi, talassemi.

Anemi som inte orsakas av järnbrist, som till exempel hemolytisk anemi eller megaloblastisk anemi på grund av vitamin B12-brist.

4.4 Varningar och försiktighet

Under behandlingen med Maltofer kan det förekomma mörkfärgning av avföringen, men detta har ingen klinisk relevans.

Infektioner eller tumörer kan orsaka anemi. Eftersom järn endast kan tas upp efter korrigerande av den primära sjukdomen, rekommenderas en bedömning av nytta/riskförhållandet.

Hjälpämnena natriummetylhydroxibensoat (E219) och natriumpropylhydroxibensoat (E217) kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda reaktioner).

Maltofer droppar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte

använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas- brist. Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Detta läkemedel innehåller 5 mg natrium per ml (0,25 mg per droppe), motsvarande 0,25 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Inte reaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan IPC och tetracyklin eller aluminiumhydroxid undersöktes i tre studier på människa (crossoverdesign, 22 patienter per studie). Ingen signifikant reduktion i absorptionen av tetracyklin observerades. Koncentrationen av plasmatetracyklin sjönk inte under den minsta hämmande koncentrationsnivå som krävs för bakteriostas. Järnabsorption från IPC reducerades inte med aluminiumhydroxid eller tetracyklin. IPC kan därför administreras samtidigt som tetracyklin eller andra fenolföreningar, liksom aluminiumhydroxid.

Studier på råttor med tetracyklin, aluminiumhydroxid, acetylsalicylat, sulfasalazin, kalciumkarbonat, kalciumacetat och kalciumfosfat i kombination med vitamin D3, bromazepam, magnesiumaspartat, D-penicillamin, metyldopa, paracetamol och auranofin har inte påvisat några interaktioner med IPC. Likaledes observerades inga interaktioner med livsmedelsbeståndsdelar som till exempel fytinsyra, oxalsyra, tannin, natriumalginat, kolin och kolinsalter, vitamin A, vitamin D3 och vitamin E, sojaolja och sojamjöl i in vitro-studier med IPC. Dessa resultat visar att IPC kan tas under eller omedelbart efter matintag.

Mjölk påverkar inte absorptionen av järn från Maltofer. Maltofer kan därför blandas med bröstmjölk eller kommjölk.

Hemocult-testet (selektivt för Hb) för detektering av ockult blod påverkas inte och det finns därför inget behov av att avbryta behandlingen.

Samtidig administrering av parenteralt och oralt järn rekommenderas inte eftersom absorptionen av oralt järn skulle minskas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av Maltofer hos gravida kvinnor under första trimestern. Uppgifter om ett begränsat antal gravida kvinnor efter första trimestern visade inga negativa effekter av Maltofer på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Maltofer kan användas under graviditet när det finns en styrkt risk för järnbrist.

Amning

Bröstmjölk innehåller naturligt järn bundet till laktoferrin. Det är inte känt hur mycket järn från komplexet som överförs till bröstmjölk. Maltofer kan användas vid amning när det finns risk för järnbrist.

Fertilitet

Studier av IPC hos djur uppvisade inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga relevanta studier har genomförts. Det är emellertid osannolikt att Maltofer har någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Maltofer säkerhet och tolerabilitet har utvärderats i en metaanalys av 24 publikationer eller kliniska studierapporter som omfattar totalt 1 473 exponerade patienter.

De viktigaste biverkningarna som rapporterats i dessa studier inträffade i fyra organsystem (se tabell 1).

Missfärgad avföring är en välkänd biverkning av orala järnläkemedel, men detta anses inte ha någon klinisk relevans och är underrapporterat. Andra vanliga biverkningar var mag-tarmsjukdomar (illamående, förstoppning, diarré och buksmärtor).

Tabell 1 Biverkningar påvisade i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000,$ < 1/100)	Sällsynta ($< 1/1\ 000$)
Magtarmkanalen	Missfärgad avföring ⁽¹⁾	Diarré, illamående, buksmärtor ⁽²⁾ , förstoppning	Kräkningar ⁽³⁾ , missfärgning av tänder ⁽⁴⁾ , gastrit	
Hud och subkutan vävnad			Pruritus, utslag ^(5,6) , urticaria ⁽⁶⁾ , erytem ⁽⁶⁾	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	
Muskuloskeletal systemet och bindväv				Muskelspasmer ⁽⁷⁾ , myalgi

- 1 Missfärgad avföring rapporterades med mindre frekvens i metaanalysen, men är en välkänd läkemedelsrelaterad effekt av oral järnterapi i allmänhet. Den har därför placerats under rubriken mycket vanliga biverkningar.
- 2 Inkluderar: buksmärtor, dyspepsi, epigastriskt obehag, utspänd buk
- 3 Inkluderar: kräkningar, uppstötningar
- 4 Missfärgning av tänder rapporterades som en biverkning hos 0,1 % av patienterna och är en känd biverkning av orala järnläkemedel. Missfärgning av tänder kan elimineras genom intensiv rengöring av tänderna eller undvikas genom att blanda den orala lösningen med flytande mat eller genom att använda ett sugrör
- 5 Inkluderar: utslag, makulärt utslag, vesikulärt utslag
- 6 Händelser härrörande från spontan rapportering efter marknadsintroduktion, uppskattad förekomst < 1/491 patienter (övregräns för 95 % konfidensintervall)
- 7 Inkluderar: ofrivillig muskelkontraktion, tremor

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering är förgiftning eller järnackumulering osannolikt med IPC på grund av dess låga toxicitet (d.v.s. hos möss eller råttor: dödlig dos, 50 % (LD50) >2 000 mg järn/kg kroppsvikt) och kontrollerade järnupptag (se avsnitt 5.3). Inga fall av oavsiktlig förgiftning med dödligt resultat har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trevärt järn, perorala preparat, järnoxid-polymaltoskomplex, ATC-kod: B03AB05

Verkningsmekanism

I IPC omges den polynukleära järn(III)hydroxidkärnan ytligt av ett antal icke-kovalentbundna

polymaltosmolekyler, vilket ger en total genomsnittlig molekylvikt på cirka 50 kDa. Den polynukleära järnkärnan i IPC har en struktur som liknar den hos det fysiologiska järndepåproteinet ferritin. IPC är ett stabilt komplex och frisätter inte stora mängder järn under fysiologiska förhållanden. På grund av dess storlek är diffusionsgraden av IPC genom membranet i slemhinnan cirka 40 gånger mindre än för de flesta vattenlösliga järn(II)salter, vilka finns i vattenlösningar som t.ex. hexaakva-järn(II)jonkomplex. Järn från IPC tas upp i tarmen via en aktiv mekanism.

Farmakodynamisk effekt

Det absorberade järnet är bundet till transferrin och används för Hb-syntes i benmärgen eller lagras, främst i levern, där det är bundet till ferritin. Se avsnitt 4.5 för farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av IPC vid normalisering av Hb och påfyllning av järndepåerna har påvisats i många randomiserade, placebo- eller referensläkemedelskontrollerade kliniska studier utförda på vuxna och barn med varierande grad av järnbrist. Dessa studier inkluderade över 3 800 personer, varav cirka 2 300 personer fick Maltofer.

Vuxna och äldre patienter

Cirka 900 vuxna individer inkluderades i kliniska studier där cirka 500 personer fick IPC.

I två placebokontrollerade studier, bestående av totalt 91 icke-anemiska vuxna individer med järnbrist, gav Maltofer (200 mg järn/dag) en signifikant ökning av Hb- och serumferritinnivåerna hos 37 vuxna individer efter 8 veckors respektive 6 månaders behandling.

I referensläkemedelskontrollerade studier som involverade >300 Maltofer-behandlade vuxna patienter, gav Maltofer (100 till 200 mg järn/dag) dosberoende Hb-ökningar, liknande de som observerats efter 3 veckors till 6 månaders behandling med järn(II)sulfat eller järn(II)fumarat.

Gravida och ammande kvinnor

Effekten och tolerabiliteten hos Maltofer har studerats i en klinisk prövning som utvärderade IPC-behandling hos ammande mödrar, 7 prövningar som utvärderade IPC med eller utan folsyra hos gravida kvinnor och en prövning som inkluderade både gravida och icke-gravida kvinnor, med totalt cirka 400 gravida kvinnor som fick IPC.

Effekten och tolerabiliteten av Maltofer hos gravida kvinnor har bekräftats i en randomiserad, öppen multicenterstudie på 80 personer (41 som fick IPC) med järnbristanemi där man utvärderade effektiviteten och säkerheten av IPC kontra järn(II)sulfat. Förändring i Hb från baslinjen till dag 60 och 90 var likartad mellan behandlingsgrupperna, och de genomsnittliga Hb-nivåerna för dag 90 var 119 g/l respektive 117 g/l, i IPC respektive järn(II)sulfatgrupperna. Sammantaget var biverkningar vanligare med järn(II)sulfat än med IPC.

Maltofer effektivitet för förebyggande och behandling av anemi har bekräftats hos ammande mödrar i en kontrollerad studie av IPC jämfört med en obehandlad kontrollgrupp. Av dessa behandlades 25 kvinnor profylaktiskt med IPC (100 mg järn/dag) i 3 månader, medan de återstående 25 kvinnorna inte fick någon järnbehandling. Mödrar som behandlades med IPC uppvisade en signifikant förbättring ($p < 0,001$) på alla testade laboratorieparametrar (t.ex. Hb, total järnbindande kapacitet i serum, serumferritin, TSAT, bröstmjölkJärn och laktoferrin) medan de i den obehandlade kontrollgruppen inte uppvisade någon förbättring. Hos mödrar behandlade med IPC ökade de genomsnittliga Hb-nivåerna från 11,1 till 12,4 g/dl ($p < 0,001$) och serumferritin ökade från 45 till 68 mikrog/l ($p < 0,001$). Hos mödrar som inte behandlades minskade de genomsnittliga Hb-nivåerna från 11,2 till 9,1 g/dl ($p < 0,001$) och serumferritin minskade från 45 till 19 mikrog/l ($p < 0,001$). En liknande trend observerades hos ammande barn utan betydande biverkningar.

Spädbarn, barn och ungdomar

Maltofer har visat sig vara effektiv när det gäller att öka Hb-nivåerna hos spädbarn, barn och ungdomar. 18 kliniska studier genomfördes på barn eller ungdomar där IPC-behandling kontrollerades antingen mot placebo (2 studier) eller mot ett annat järnpreparat (16 studier). Ytterligare 11 kliniska studier på effekterna av IPC enbart eller IPC Fol (1 studie) utfördes utan kontrollbehandling. Cirka 2 500 pediatrika

personer ingick, varav cirka 1 400 deltagare fick Maltofer.

I studier producerade Maltofer liknande ökning av Hb-nivåer som de som observerats efter 2 till 6 månaders behandling med järn(II)sulfat eller järn(II)proteinsuccinylat med ett undantag. Ökningen i serumferritin var densamma eller ännu större med Maltofer i vissa studier, men en studie visade en större ökning med järn(II). Matintag har inte visat sig minska effekten av Maltofer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Järnet från IPC absorberas via en kontrollerad mekanism. Ökningen av serumjärn efter applicering korrelerar inte med total järnabsorption uppmätt som inkorporering i Hb. Studier med radiomärkt IPC visade att det finns en god korrelation mellan procentandelen som tas upp av erythrocyterna (inkorporering i Hb) och absorptionen kvantifierad genom helkroppsmätning. Den högsta absorptionen av järn från IPC sker i duodenum och jejunum. Som med andra orala järnpreparat minskade den relativa absorptionen av järn från IPC, mätt som inkorporering i Hb, med högre järndoser. En korrelation mellan graden av järnbrist (d.v.s. nivåerna av serumferritin) och den relativa mängden järn som absorberats observerades också (d.v.s. ju svårare järnbrist, desto bättre är den relativa absorptionen). I motsats till järnhaltiga salter fanns ingen negativ påverkan av livsmedel på biotillgängligheten för järn i IPC i icke-kliniska och kliniska studier. En signifikant ökad biotillgänglighet för järn i IPC uppvisades i en klinisk studie, medan andra studier visade en positiv trend men inga kliniskt relevanta effekter av samtidigt matintag.

Distribution

Järn som absorberas i mag-tarmkanalen överförs till blodet, där det omedelbart binds till transferrin. Transferrinbundet järn distribueras till platser med behov eller till lagringsorgan som till exempel levern och mjälten. Distributionen av IPC efter absorption har visats i en studie med hjälp av dubbelisotopteknik (⁵⁵Fe och ⁵⁹Fe).

Metabolism

Det mesta av järnet inkorporeras i det syretransporterande proteinet hemoglobin under erytropoes i benmärgen, eller lagras som ferritin. Järn från erythrocyter återvinns i slutet av deras livslängd. Nedbrytningsprodukterna av polymaltos (maltos och glukonat) omvandlas till glukos som används i intermediär metabolism.

Eliminering

Järnet som inte absorberas utsöndras via avföring.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten

Sackaros

Gräddsmak (innehåller propylenglykol och vanillin)

Natriummetylparahydroxibensoat (E219)

Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)

Natriumhydroxid (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml (600 droppar) i typ III brun glasflaska med insatt droppapplikator och försluten med ett manipuleringsäkert skruvlock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrike

Tel: +33 (0) 1 41 06 58 90
Fax: +33 (0) 1 41 06 58 99

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35892

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.07.2023