

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maltofer 100 mg purutabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää rauta(III)hydroksidipolymaltosikompleksia määrän, joka vastaa 100 mgaa kolmiarvoista rautaa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: glukoosi (dekstraatit) 230 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletit

Valko- ja ruskeapilkullisia, pyöreitä ja litteitä tabletteja, joiden halkaisija on 12 mm ja joissa on toisella puolella jakourre. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten ja yli 12-vuotiaiden nuorten raudanpuutoksen hoito ja ehkäisy.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annostus ja hoidon kesto ovat riippuvaisia raudanpuutoksen asteesta.

#### *Nuoret (> 12-vuotiaat), aikuiset ja raskaana olevat naiset*

Raudanpuutoksen, mukaan lukien raudanpuutosanemian, hoito ja ehkäisy: 100–300 mg (1–3 tablettia) vuorokaudessa raudanpuutoksen vaikeusasteesta riippuen. Annoksen optimoimiseksi ja hoidon keston määrittämiseksi hoidon vaikutusta pitää seurata laboratoriotutkimuksin, kuten määrittämällä raudanpuutosanemiaa sairastavan hemoglobiiniarvot ja/tai rautavarastot.

#### *Pediatriset potilaat*

Maltofer-purutabletteja ei suositella 12-vuotiaille eikä sitä nuoremmille lapsille. Maltofer-tippojen lääkemuo-to ja pitoisuus ovat sopivimmat suositeltujen annosten antamiseen imeväisille ja 12-vuotiaille tai sitä nuoremmille lapsille.

#### 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-purutabletit suositellaan kuitenkin otettavaksi aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen. Tämä voi vähentää ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia. Maltofer-purutabletit voidaan pureskella tai niellä kokonaisina.

### Erityisryhmät

Klinisistä tutkimuksista ei ole saatu lainkaan tai juuri lainkaan tietoa Maltofer-valmisteen käytöstä maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, äkkäille 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 B<sub>12</sub>-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.

Maltofer-purutabletit sisältävät glukoosia (dekstraatteja). Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Glukoosi voi olla haitallinen hampaalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 10 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 0,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Rautapolymaltoosikompleksin yhteisvaikutuksia tetrasykliin tai alumiinihydroksidien kanssa selvitettiin kolmessa ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa (vaihtovuoroinen tutkimusasetelmä, 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 rautapolymaltoosikomplekseista. Näin ollen rautapolymaltoosikompleksia voi käyttää samanaikaisesti tetrasykliin tai muiden fenolihydrideiden ja alumiinihydroksidien kanssa.

Yhteisvaikutuksia rautapolymaltoosikompleksin kanssa ei ole todettu rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin tetrasykliiniä, alumiinihydroksidia, asetyyliisalisylaattia, sulfasalatsiinia, kalsiumkarbonaattia, kalsiumasetaattia ja kalsiumfosfaattia yhdessä D<sub>3</sub>-vitamiinin, bromatsepaamin, magnesiumaspartaatin, D-penisillamiinin, metyyliidopan, parasetamolin ja auranofiinin kanssa.

Rautapolymaltoosikompleksilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa ei todettu yhteisvaikutuksia myöskään ruoan aineosien, kuten fytiinihapon, oksaalihapon, tanniin, natriumalginaatin, koliinin ja koliinisuolojen, A-vitamiinin, D<sub>3</sub>-vitamiinin, E-vitamiinin, soijaöljyn eikä soijajauhon kanssa. Näiden tulosten perusteella rautapolymaltoosikompleksin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen.

Hoito ei häiritse ulosteen piteävän 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 suoria 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-purutabletteja saa käyttää imetyksen aikana, kun raudanpuutoksen riski on olemassa.

##### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt rautapoly-maltoosikompleksitutkimukset 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 klinisen 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 klinistä merkitystä ja siitä ei usein tehdä ilmoitusta. Muita yleisiä lääkkeen haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön haittavaikutukset (pahoinvointi, ummetus, ripuli ja vatsakipu).

## Taulukko 1 Kliinissä 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 <sup>(1)</sup>	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu <sup>(2)</sup> , ummetus	Oksentelu <sup>(3)</sup> , hampaiden värjäytyminen <sup>(4)</sup> , gastritti	
Iho ja ihonalainen kudosis			Kutina, ihottuma <sup>(5,6)</sup> , nokkosihottuma <sup>(6)</sup> , ihon punoitus <sup>(6)</sup>	
Hermosto			Päänsärky	
Luusto, lihakset ja sidekudosis				Lihasspasmit <sup>(7)</sup> , 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 nieläisellä tablettikokonaisena.

5 Mukaan lukien: ihottuma, makulaarinen ihottuma, rakkulaihottuma

6 Markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista peräisin olevaa tietoa, arvio ilmaantuvuudesta  $< 1/491$  potilasta (95 %:n luottamusvälin yläraja)

7 Mukaan lukien: tahattomat lihasspasmit, vapina

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 hienille tai rotille tappava annos, joka tappaa 50 % koe-eläimistä [LD50], on yli 2 000 mg rautaa painokiloa kohden) ja elimistön kyvystä säädellä raudan imeytymistä. Kuolemaan johtaneita tahattomia myrkytystapauksia ei ole ilmoitettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: kolmarvoinen rauta, oraaliset valmisteet; rautaksidipolymaltoosikompleksit, ATC-koodi: B03AB05

#### **Vaikutusmekanismi**

Rautapolymaltoosikompleksissa monitumaisia rauta (III)-hydroksidiytimiä ympäröi joukko eikovalenttisesti sitoutuneita polymaltoosimolekyylejä, minkä seurauksena kompleksin keskimääräinen molekyyli massa on noin 50 kDa. Rautapolymaltoosikompleksin monitumaisen rautaytimen rakenne muistuttaa fysiologista rautaa varastoivaa proteiiniä, 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 merkittävästi 37 aikuisen tutkittavan hemoglobiiniarvoja 8 viikon hoidon aikana ja seerumin ferritiinipitoisuuksia 6 kuukauden hoidon aikana.

Vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa, 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 rautalääkettä. Rautapolymaltoosikompleksia saaneiden äitien kaikki testatut laboratorioparametrit (esim. hemoglobiini, seerumin kokonaisraudansitomiskapasiteetti, seerumin ferritiini, transferrinisaturaatio [TSAT], äidinmaidon rauta ja laktoferriini) paranivat merkittävästi ( $p < 0,001$ ), 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 haittapahtumia todettu.

### Lapset ja nuoret

Maltofer-valmisteen on osoitettu nostavan imeväisten, lasten ja nuorten hemoglobiiniarvoja tehokkaasti. Lapsilla tai nuorilla on tehty 18 kliinistä tutkimusta, joissa rautapolymaltoosikompleksin vertailuvalmisteenä 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 pediatrasta tutkittavaa, ja osallistujista noin 1 400 sai Maltofer-valmistetta.

Tutkimuksissa Maltofer suurensi hemoglobiiniarvoja samalla tavalla kuin ferrosulfaatti tai ferro(II)proteiinisuktsiylaatti 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. Ruokailun ei ole havaittu heikentävän Maltofer-valmisteen tehoa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Rautapolymaltoosikompleksin sisältämä rauta imeytyy kontrolloidun mekanismin kautta. Seerumin rautapitoisuuden nousu annostelun jälkeen ei ole verrannollinen hemoglobiiniin sitoutumisena mitattavaan raudan kokonaiseimeytymiseen. Radioaktiivisesti merkityllä rautapolymaltoosikompleksilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että punasoluihin otton (hemoglobiiniin sitoutumisen) prosenttiosuuden 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 kaksoisotopitekniikkaa ( $^{55}\text{Fe}$  ja  $^{59}\text{Fe}$ ).

### Biotransformaatio

Suurin osa raudasta sitoutuu happea kuljettavaan proteiiniin, hemoglobiiniin, erytropoiesin aikana luuytimessä tai varastoituu ferritiiniin. Punasolujen sisältämä rauta kierrätetään linkaarensa 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**

Mikrokiteinen selluloosa  
Kaakaojauhe  
Natriumsyklamaatti  
Makrogoli  
Talkki  
Vanilliini  
Dekstraatit, hydratoitunut (glukoosi)  
Suklaaesanssi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto-aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko-ko (pakkausko-ko)**

Purutabletit on pakattu alumiinisiin lämpöpainopakkauksiin. Pakkausko-ko: 30 ja 100 purutablettia. Kaikkia pakkausko-koja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

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**

35893

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.07.2023



## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Maltofer 100 mg tuggtabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller polymaltoskomplex (IPC) av järn(III)hydroxid motsvarande 100 mg järn(III).

Hjälpämnen med känd effekt: glukos (dextrater) 230 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtabletter

Vit- och brunfläckiga, runda och platta tabletter med en storlek på 12 mm och med en brytskåra på ena sidan. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och förebyggande av järnbrist hos vuxna och ungdomar över 12 år.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosen och behandlingstiden beror på graden av järnbrist.

#### *Ungdomar (>12 år), vuxna och gravida kvinnor*

Behandling och förebyggande av järnbrist inklusive järnbristanemi: 100 till 300 mg (1 till 3 tabletter) dagligen beroende på allvarlighetsgraden av järnbrist. Effekten av behandlingen ska övervakas genom laborietester, som till exempel hemoglobin vid järnbristanemi och/eller järndepåer, för dosoptimering och behandlingstid.

#### *Pediatrisk population*

Maltofer tuggtabletter rekommenderas inte för barn 12 år och yngre. Maltofer droppar har en mer lämplig form och koncentration för administrering av de rekommenderade doserna till spädbarn och barn som är 12 år och yngre.

#### Administreringsätt

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. Det rekommenderas dock att Maltofer tuggtabletter tas under eller direkt efter en måltid. Detta kan minska gastrointestina biverkningar. Maltofer tuggtabletter kan tuggas eller sväljas hela.

### 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 gastrointestinala 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* belegg 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 B<sub>12</sub>-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 korrigerings av den primära sjukdomen, rekommenderas en bedömning av nytta/riskförhållandet.

Maltofer tuggtabletter innehåller glukos (dextrater). Patienter med följande sällsynta tillstånd bör *inte* ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption. Glukos kan vara skadligt för tänderna.

Detta läkemedel innehåller 10 mg natrium per tablett, motsvarande 0,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner 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 D<sub>3</sub>, 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 D<sub>3</sub> och vitamin E, sojaolja och sojamjöl i *in vitro*-studier med IPC. Dessa resultat visar att IPC kan tas under eller omedelbart efter matintag.

Hemoccult-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

Bröstmjolk innehåller naturligt järn bundet till laktoferrin. Det är *inte* känt hur mycket järn från komplexet som överförs till bröstmjolk. Maltofer tuggtabletter 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

Maltofers 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 buksmärta).

**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 <sup>(1)</sup>	Diarré, illamående, buksmärta <sup>(2)</sup> , förstoppning	Kräkningar <sup>(3)</sup> , missfärgning av tänder <sup>(4)</sup> , gastrit	
Hud och subkutan vävnad			Pruritus, utslag <sup>(5,6)</sup> , urticaria <sup>(6)</sup> , erytem <sup>(6)</sup>	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	
Muskuloskeletal systemet och bindväv				Muskelspasmer <sup>(7)</sup> , myalgi

1 Missfärgad avföring rapporterades med mindre frekvens i metaanalysen, men är en välkänd läkemedelsrelaterad effekt av orala järnpreparat i allmänhet. Den har därför placerats under rubriken mycket vanliga biverkningar.

2 Inkluderar: buksmärta, dyspepsi, epigastrisk obehag, utspänd buk

3 Inkluderar: kräkningar, uppstötningar

4 Missfärgning av tänder rapporterades som en biverkning hos 0,1 % av patienterna och är en välkänd biverkning av orala järnläkemedel. Missfärgning av tänder kan elimineras genom intensiv rengöring av tänderna eller undvikas helt genom att svälja tablettens hel

5 Inkluderar: utslag, makulärt utslag, vesikulärt utslag

6 Händelser härrörande från spontanrapportering efter marknadsintroduktion, uppskattad förekomst < 1/491 patienter (övre gräns 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](http://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. 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-kovänt bundna 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 järndepåprotein 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 IDA 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.

Maltofers 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 111 g/l till 124 g/l ( $p < 0,001$ ) och serumferritin ökade från 45 till 68 mikrog/l ( $p < 0,001$ ). Hos mödrar som inte behandlades minskade de genomsnittliga Hb-nivåerna från 112 g/l till 91 g/l ( $p < 0,001$ ) och serumferritin minskade från 45 till 19 mikrog/l ( $p < 0,001$ ). En liknande trend observerades hos ammade barn utan betydande biverkningar.

## Barn och ungdomar

Maltofer har visat sig vara effektivt 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 öknings 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 erytrocyterna (inkorporering i Hb) och absorptionen kvantifierad genom helkropps mätning. 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 ( $^{55}\text{Fe}$  och  $^{59}\text{Fe}$ ).

**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 avföringen.

**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**

Mikrokristallin cellulosa  
Kakaopulver  
Natriumcyklamater  
Makrogol  
Talk  
Vanillin  
Dextrater, hydratiserade (glukos)  
Chokladsmak

**6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

**6.3 Hållbarhet**

5 år

**6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fukt- och ljuskänsligt.

**6.5 Förpacknings typ och innehåll**

Tuggtabletter i blisterförpackningar av aluminium. Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tuggtabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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**

35893

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.07.2023