

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spartofer 100 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää rauta(II)glysiinisulfaattipentahydraattia 567,7 mg, joka vastaa Fe²⁺ 100 mg. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kova liivatekapseli, joka sisältää enterorakeita. Kapselin kansiosa on väriltään läpinäkymätön/suklaanruskea ja pohjaosa läpinäkymätön/oranssi. Kapselin koko on nro 0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raudanpuutostilat.

Raudanpuutosanemia erityisesti raskauden ja imetyksen aikana, lapsuudessa ja vähärautaisen ruokavalion yhteydessä.

Akuutin tai kroonisen verenhukan aiheuttama anemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kaikissa ikä-, paino- ja annosryhmissä, annostelu on sovittava vastaamaan potilaan tarpeita ja klinisten muuttujien (esim. hemoglobiini, ferritiini ja transferrini) vastetta on seurattava.

Vuorokausiannosta 5 mg Fe²⁺/painokilo ei saa ylittää (ks. kohta 4.9.)

Yli 6-vuotiaat lapset (paino vähintään 20 kg), nuoret ja aikuiset

Paino (kg)	Kerta-annos (kaps.)	Annosteluväli	Fe ²⁺ kokonaisannos (mg)
≥ 20	1	Kerran päivässä	100

Yli 15-vuotiaat nuoret (paino vähintään 50 kg) ja aikuiset

Vaikeassa raudanpuutostilassa yli 15-vuotiaille nuorille ja aikuisille suositellaan seuraavaa annostelua hoidon aluksi:

Paino (kg)	Kerta-annos (kaps.)	Annosteluväli	Fe ²⁺ kokonaisannos (mg)
50 - < 60	1	2 kertaa päivässä	200
≥ 60	1	2-3 kertaa päivässä	200-300

Antotapa

Kapselit tulee niellä pureskelematta ja riittävän vesimäärän kanssa.

Kapselit on otettava riittäväällä välillä aterioihin (esim. tyhjään vatsaan aamulla tai kahden pääaterian välissä), koska elintarvikkeiden aineosat voivat vähentää imeytymistä.

Jos kapselin nieleminen osoittautuu vaikeaksi, kapselin kuori voidaan avata varovasti ja sisällä olevat rakeet tyhjentää esim. lusikkaan ja ottaa ne pureskelematta riittävän runsaan vesimäärän kera.

Hoidon kesto määräytyy hoidon aikana otettujen laboratoriotutkimusten perusteella. Hoitoa voidaan jatkaa, niin kauan kuin on tarpeen elimistön rautavarastojen täydentämiseksi.

Hoidon kesto riippuu puutoksen vaikeusasteesta, mutta yleensä vaaditaan 10-20 viikon hoito tai jopa pidempi aika riippuen taustalla olevista tekijöistä. Raudan puutoksen estohoidon kesto riippuu tilanteesta (raskaus, verenluovutus, krooninen hemodialyysi, ja suunnitellut verensiirrot).

Erityisryhmät

Ääkkäät potilaat

Kliinisiä tietoja annoksen muutostarpeesta ääkkäille potilaille ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Kliinisiä tietoja annoksen muutostarpeesta potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, ei ole saatavilla (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Spartofer-valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Esofagusstriktuura.
- Hemokromatoosi, krooninen hemolyyysi, jotka osoittavat merkkejä raudan kumuloitumisesta.
- Sideroplastinen anemia, lyijyanemia, talassemia ja anemian muodot, jotka ovat seurausta muista hemoglobiнопatioista.
- Toistuvat verensiirrot.
- Alle 6-vuotiaat lapset
- 6-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, jotka painavat alle 20 kg.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Ruoansulatuskanavan sairauksia kuten tulehduksellista suolistosairautta, suolen kuroumaa, divertikuliittia, gastriittia sekä ruoansulatuskanavan haavaumia sairastavien potilaiden tulee noudattaa varovaisuutta Spartoferin käytön yhteydessä.
- Vakavaa, kroonista munuaissairautta sairastavien aikuisten hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja rauta tulee antaa laskimoon. Jos potilas ei ole hemodialyysihoidossa, voidaan kokeilla vaihtoehtoisesti 1-3 kk hoitoa suun kautta.
- Kroonista munuaissairautta sairastavien lasten ja nuorten hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta ja rauta tulee antaa suun kautta. Jos lapsi tai nuori on hemodialyysihoidossa, voidaan kokeilla vaihtoehtoisesti laskimoon annettavaa hoitoa.
- Spartofer-valmistetta tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa poteville sekä alkoholisteille.
- Etenkin ääkkäillä, joilla esiintyvän verenhukan tai raudanpuutteen syytä ei ole tutkittu, pitää anemian syy/verenvuodon alkuperä selvittää huolellisesti.
- Rautavalmisteet voivat aiheuttaa myrkytyksiä varsinkin lapsille.
- Hampaiden värjäytymistä voi ilmetä rauta(II)glysiinisulfaattihoitoa aikana. Värjäytymät saattavat poistua hoidon päätyttyä itsestään, valkaisevaa hammastahnaa käyttäen, tai

hammaslääkäri voi valkaista hampaat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rautavalmisteen anto laskimonsisäisesti

Laskimonsisäisen rautavalmisteen antaminen samanaikaisesti suun kautta otettavan rautavalmisteen kanssa saattaa laskea verenpainetta tai jopa aiheuttaa tajunnanmenetyksen. Tämä johtuu transferriniproteiinin saturoitumisen aiheuttamasta raudan nopeasta vapautumisesta. Yhteiskäyttöä ei suositella.

Seuraavat yhdistelmät saattavat vaatia annoksen muuttamista:

Rauta estää monien lääkevalmisteiden imeytymistä kelaatoimilla. Spartoferia ja alla mainittuja lääkeaineita ei tule ottaa samanaikaisesti, ja valmisteiden antovälin tulisi olla mahdollisimman pitkä.

Fluorokinolonit

Rautavalmisteiden ja fluorokinolonien samanaikainen otto estää merkittävästi fluorokinolonien imeytymistä. Norfloksasiinin, levofloksasiinin, siprofloksasiinin, gatifloksasiinin ja ofloksasiinin imeytyminen estyy 30–90 %:sti, jos lääkeaineet otetaan yhdessä raudan kanssa. Fluorokinolonit on otettava joko 2 tuntia ennen rautavalmisteen nauttimista tai 4 tuntia sen jälkeen.

Metyylidopa (L-muoto)

Kun rauta(II)glysiinisulfaattia annettiin samanaikaisesti tai 1 tai 2 tuntia ennen metyyliidopaa, niin metyyliidopan biologinen hyötyosuus väheni vastaavasti 83 %, 55 % ja 42 %. Rautavalmisteen ja metyyliidopan antovälin pitäisi olla mahdollisimman pitkä.

Kilpirauhashormonit

Tyroksiinin imeytyminen vähenee ja sitä kautta vaikutus estyy, jos se otetaan yhdessä rautavalmisteen kanssa. Valmisteiden antovälin pitäisi olla ainakin 2 tuntia.

Tetrasykliinit

Kun rautaa ja tetrasykliinejä (esim. doksisykliiniä) otetaan samanaikaisesti suun kautta, sekä raudan että tetrasykliinin imeytyminen estyy.

Doksisykliinin ja rauta(II)glysiinisulfaatin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Tetrasykliinien (muut kuin doksisykliini) ja rauta(II)glysiinisulfaatin annosteluvälin tulisi olla vähintään 3 tuntia.

Penisillamiini

Penisillamiini saattaa muodostaa raudan kanssa kelaatteja, jolloin penisillamiinin imeytyminen vähenee. Penisillamiini pitää ottaa vähintään 2 tuntia ennen rautavalmistetta.

Bisfosfonaatit

Rautaa sisältävät lääkevalmisteet muodostavat bisfosfonaattien kanssa komplekseja *in vitro*. Kun rautasuoloja otetaan samanaikaisesti bisfosfonaattien kanssa, saattaa niiden imeytyminen heikentyä. Lääkevalmisteiden oton välillä pitää olla vähintään 2 tuntia.

Levodopa

Rautasulfaatin ja levodopan samanaikainen anto estää levodopan biologista hyötyosuutta 50 % terveillä henkilöillä. Myös karbidopan hyötyosuus vähentyy (75 %). Näiden lääkkeiden antovälin pitää olla mahdollisimman pitkä.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Rautasuolojen ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö saattaa lisätä ruoansulatuskanavan limakalvojen ärsytystä.

Antasidit

Antasidit, jotka sisältävät oksideja, hydroksideja tai magnesium-, alumiini- ja kalsiumsuoloja, sitovat rautasuoloja. Antasidien ja rautavalmisteiden antovälin on oltava niin pitkä kuin mahdollista, kuitenkin vähintään 2 tuntia.

Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien samanaikainen käyttö saattaa vähentää suun kautta otetun raudan imeytymistä, minkä vuoksi annoksen muuttaminen tai valmisteen vaihto laskimoon annettavaan rautavalmisteeseen voi olla tarpeen. Tietoja kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla.

Kalsium

Raudan ja kalsiumin samanaikainen otto vähentää raudan imeytymistä. Rauta(II)glysiinisulfaattia ei tule ottaa samanaikaisesti kalsiumia sisältävän ruuan tai juoman kanssa.

Rauta(II)glysiinisulfaatin hyötyosuus saattaa pienentyä, jos se otetaan yhdessä rautaa sitovien aineiden, (kuten fosfaatit, fytaatit ja oksalaatit), jota on kasvisruuassa sekä maidossa, kahvissa ja teessä. Edellä mainittujen ruoka-aineiden ja rauta(II)glysiinisulfaatin nauttimisen väli tulisi olla vähintään 2 tuntia.

Muuta

Kun rautaa otetaan oraalisesti, ulosteet saattavat värjäytyä tummiksi, mikä voi erheellisesti herättää epäilyksen ruoansulatuskanavan verenvuodosta.

Guajakkitesti saattaa antaa väärän positiivisen tuloksen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Spartofer on erityisesti tarkoitettu käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rauta(II)glysiinisulfaatin käytöstä ihmisillä ei ole saatavilla hedelmällisyyteen liittyvää tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spartofer-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Spartofer-valmisteen käytön yhteydessä:

MedDRA-luokituksen mukainen elinjärjestelmä	Yleinen	Harvinainen	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Mahavaivat, ummetus, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, närästys, ulosteiden värjäytyminen tummiksi	Hampaiden värjäytyminen (ks. myös kohta 4.4)	Mahakipu, ylävatsakipu, ruoansulatuskanavan verenvuoto, kielen värjäytyminen, suun limakalvojen värjäytyminen
Iho ja ihonalainen kudος		Ihon yliherkkyysoireet, esim. rokkoihottuma, ihottuma ja nokkosihottuma	Anafylaktiset reaktiot
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Myrkytysoireita voi ilmetä jo 20 mg Fe²⁺/kg-annoksilla. Vakavien myrkytysoireiden ilmaantumista tulee olettaa 60 mg Fe²⁺/kg ja sen ylläviillä annoksilla. Myrkytykset 200 – 400 mg Fe²⁺/kg-annoksilla johtavat hoitamattomina kuolemaan.

Lapsille jo 400 mg:n Fe²⁺-kokonaisuus voi johtaa hengenvaaralliseen tilaan.

Rautamyrkytyksessä on useita vaiheita. Aluksi noin 30 minuutin – 5 tunnin aikana suun kautta ottamisen jälkeen voi esiintyä levottomuutta, vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Ulosteeet ovat tervan värisiä ja oksennus voi sisältää verta. Sokki, metabolinen asidoosi ja kooma voivat kehittyä. Tätä seuraa näennäisen paranemisen vaihe, joka voi kestää jopa 24 tuntia. Tämä voi johtaa potilaan liian varhaiseen kotiuttamiseen, sillä ripuli, sokki ja asidoosi voivat ilmaantua uudelleen. Kouristukset, Cheyne-Stokesin hengitys, kooma sekä keuhkoödeema voivat johtaa kuolemaan.

Yliannostuksen hoito

Rautamyrkytystä epäiltäessä on potilas toimitettava päivystävään sairaalaan. Lääkehiili ei vähennä raudan imeytymistä. Tilanteen mukaan on harkittava mahahuuhtelua tai suolihuuhtelua. Vakavassa myrkytyksessä spesifistä antidoottia desferoksamiinia (Desferal) annetaan raudan kelatoimiseksi ja eliminaation nopeuttamiseksi (ks. tarkemmat tiedot valmisteyhteenvedosta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ferroglysiinisulfaatti, ATC-koodi: B03AA01

Elimistön normaali rautamäärä Fe²⁺ painokiloa kohden on 50 mg miehillä ja 38 mg naisilla. Raudan puutteelle voi olla erilaisia syitä, esim. verenvuodot, riittämätön raudan saanti ruoasta tai raudan riittämätön imeytyminen. Hyvän biologisen hyötyosuuden omaavalla ferroglysiinisulfaattikompleksilla voidaan tehokkaasti hoitaa raudan puutetta.

Vaikutusmekanismi

Pääasiassa aminohappoihin sitoutuneena rauta kulkeutuu ohutsuolen (lähinnä pohjukaissuolen, mutta myös tyhjäsuolen keskiosan) limakalvojen epiteelisoluihin. Ruoasta peräisin oleva ei-hemirauta muuttuu ohutsuolessa paremmin imeytyväksi ferromuotoiseksi (Fe²⁺) raudaksi ja hapettuu välittömästi ferrimuotoiseksi (Fe³⁺) raudaksi siirtyen solun metaboliaan yhdessä hemiraudan kanssa.

Raudan jakaantuminen ja kulkeutuminen soluihin vaatii useiden aineiden läsnäoloa, eikä rauta koskaan kulkeudu yksinään. Ensin rauta sitoutuu ferrimuotoisena solunsisäiseen kuljetusmolekyylisiin, joka kuljettaa sen solujen mitokondriaan, minkä jälkeen loput raudasta jakautuu henkilön raudan tarpeen mukaan tavanomaisiin reseptoreihin ja kuljetusproteiineihin: (1) apoferritiiniin muodostaen ferritiinin ja (2) apotransferriniin muodostaen plasman kuljetusraudan, transferriniin.

Suolen limakalvossa jo oleva ferritiinin määrä vaikuttaa siihen, minkä verran ravinnosta saadusta raudasta imeytyy tai hylätään. Jos kaikki apoferritiini on sitoutuneena ferritiiniksi, sitoutumiskohtiin tuleva lisärauta hylätään ja se palautuu takaisin suoleen ja erittyy ulosteeseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hapen kuljetus

Suurin osa raudasta on punasolujen hemoglobiinin hemissä. Hemoglobiinin tehtävä on kuljettaa happea solulle. Rauta on myös olennainen rakennusaine lihassolujen myoglobiinin muodostuksessa.

Solujen hapettuminen

Rauta toimii myös jonkin verran solujen hapetusentsyymien rakennusaineena, esim. sytokromien energia-aineenvaihdunnassa elektronien kuljetusketjussa siirtäen energiaa solun korkeaenergiseseen yhdisteeseen, ATP:hen.

Kasvutarpeet

Kasvun aikana rautatasapaino on välttämätön. Syntymän jälkeen lapsen rautavarastot maksassa ovat pienet, ja jonkin verran rautaa lapsi saa rintaruokinnassa äidinmaidosta.

Rautaa tarvitaan jatkuvaan kasvuun ja varastojen keräämiseen nuoruuden fyysisiä muutoksia varten, erityisesti tytöillä kuukautisten alkaessa. Naisen raudantarve kasvaa paljon raskauden aikana, koska verivolyymi suurenee ja veren punasolujen määrä lisääntyy. Lisäksi rautaa tarvitaan kehittyvän sikiön rautavarastoihin. Myös synnytyksen aikainen normaali verenvuoto pienentää rautavarastoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Rauta imeytyy erityisellä raudan kulkeutumissysteemillä pohjukaissuolen ja ohutsuolen soluihin ja se kulkeutuu suoraan plasmaan tai varastoituu suolen limakalvon ferritiiniin. Hematopoeesin transkriptiotekijä (NF-E₂), säätelee ohutsuolessa tapahtuvan imeytymisen erytropoeesin tarpeen mukaiseksi.

Spartofer-kapselit sisältävät enterorakeita. Mahasuolikanavan limakalvovaurioiden esiintyvyys ja vaikeus riippuvat vapaiden rautaionien paikallisesta pitoisuudesta kohteessa. Kapselikuori liukenee mahalaukussa ja haponkestäviksi päällystetyt pelletit saavuttavat seuraavaksi, pieninä määrinä pohjukaissuolen, jossa pelletit liukenevat ja vapauttavat rautakompleksin. Tämän vuoksi korkea paikallinen lääkepitoisuus vältetään ja mahdollinen limakalvovaurio minimoidaan.

Hyötyosuus

Suhteellinen biologinen hyötyosuus niillä henkilöillä, joilla on vähentyneet rautavarastot, on 95 % verrattuna vesiliukoiseen rautasulfaattiliuokseen. Tämä vastaa 15 % raudan (Fe²⁺) imeytymistä 100 mg kapselista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Fe²⁺ suolat:

Hiiret LD₅₀: 300-900 mg/kg kerta-annoksen jälkeen.

Rotat LD₅₀: 300 mg → 2000 mg/kg kerta-annoksen jälkeen.

Krooninen toksisuus

Erityisiä tutkimuksia Fe²⁺ kroonisesta toksisuudesta eläimillä ei ole raportoitu.

Mutageenisuus

Vapaa Fe²⁺ on mutageeninen, varsinkin hapen läsnä ollessa.

Karsinogeenisuus

On epätodennäköistä, että valmisteella on mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia ohjeen mukaisessa kliinisessä käytössä.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittävässä perustutkimuksessa 51 uros- ja

naarasrotalle annettiin 3-30 mg Fe/kg/paino kolmesti viikossa; uroksille 4 viikkoa ja naaraille viikkoa ennen parittelua. Tällä ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen, parittelusuoritukseen, tiineyden alkamismääriin, sikiöiden liikkuvuuteen tai alkioiden alkuvaiheen kehitykseen.

Teratogeenisyys: standarditutkimukset tehtiin rotilla (1-18 mg Fe/kg/päivä) ja kaniineilla (3-30 mg Fe/kg/päivä) koko organogeneesin ajan. Suurilla annoksilla rotilla esiintyi kylkiluumuutoksia ja kaniineilla luustomuutoksia, mutta merkkejä teratogeenisyydestä ei ilmennyt.

Tutkimuksessa, jossa annettiin rotille rautaa ennen ja jälkeen synnytyksen annoksella, joka oli 4-8-kertainen verrattuna viikottaiseen maksimiannokseen ihmisellä, ei ilmennyt haittavaikutuksia emolle tai poikasille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Askorbiinihappo (E300)
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Hypromelloosi (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri
Asetyylietrietyylisitraatti
Talkki
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Puhdistettu vesi

Kapselin kansiosa:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Natriumlauryylisulfaatti

Kapselin pohjaosa:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus (polypropeeni/alumiini/paperi): 30, 40, 50, 60 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
PL 146
04201 Kerava

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24329

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.8.2019