

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Obsidan Fe⁺⁺ comp kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää:

Ferro(II)glysiinisulfaattikompleksi·5 H₂O 454,13 mg (vastaten 80,0 mg Fe²⁺)

Foolihappo 1,00 mg

Apuaineet:

Laktoosimonohydraatti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova liivatekapseli, joka sisältää foolihappotabletin sekä ferroglysiinisulfaattikompleksirakeita. Kapselin kansiosa on väriltään läpinäkymätön, punainen ja pohjaosa on läpinäkymätön paahdetun sokerin värinen, kapselin koko on No 0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Todettu samanaikainen raudan ja foolihapon puute.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos tulisi sovittaa potilaan tarpeen mukaiseksi kussakin ikä-, paino- ja annosteluryhmässä ja vastetta klinisiin muuttujiin (esim. hemoglobiini, ferritiini ja transferrini) tulisi seurata.

5 mg Fe²⁺/kg vuorokausiannosta ei tule ylittää (ks. kohta 4.9).

Aikuiset ja yli 6-vuotiaat lapset (paino vähintään 20 kg): 1 kapseli päivässä.

Vaikeassa raudan ja foolihapon puutostilassa aikuiset ja yli 15-vuotiaat tai yli 50 kg painavat nuoret voivat ottaa 2-3 kertaa suuremman annoksen hoidon alussa.

Antotapa

Kapseli niellään pureskelematta riittävän nestemäärän kera.

Ruoan ainesosat saattavat vähentää raudan imeytymistä. Tämän vuoksi kapselin ottamisen ja ruokailun välisen ajan on oltava riittävän pitkä (kapseli otetaan esimerkiksi tyhjään vatsaan tai kahden pääaterian välissä). Hoidon kesto määräytyy laboratoriokokeiden perusteella. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin rautavarastojen täydentäminen vaatii.

Jos kapselien nieleminen osoittautuu liian vaikeaksi, voidaan kapselin sisältö ottaa myös ilman kapselin kuorta. Tällöin potilas voi varovasti avata kapselin kuoren ja tyhjentää sen sisältämät rakeet ja tablettin ruokalusikkaan ja ottaa ne pureskelematta riittävän runsaan vesimäärän kera.

Hoidon kesto vaihtelee riippuen raudan puutteen vakavuudesta. Yleinen hoitojakson pituus on 10 - 20 viikkoa, joissakin tapauksissa tätä pidempikin hoitojakso voi olla tarpeen. Raudanpuutteen ehkäisyssä tarvittavan hoidon kesto vaihtelee tilanteesta riippuen (raskaus, verenluovutus, krooninen hemodialyysi, suunniteltu verensiirto).

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Annostuksen muuttamisesta ikäkkäille potilaille ei ole saatavilla klinisiä tietoja.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttamisesta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla klinisiä tietoja.

Pediatriset potilaat

Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Esofagusstriktuura.
- Raudan kumuloituminen (hemokromatoosi, krooninen hemolyysi).
- Raudan hyväksikäytön häiriötilat (sideroplastinen anemia, lyijyanemia, talassemia). B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuva megaloplastinen anemia.
- Tapauksissa, joissa megaloplastisen anemian alkuperää ei tiedetä, on B₁₂-vitamiinin puutoksen mahdollisuus suljettava pois ennen kuin aloitetaan hoito Obsidan Fe⁺⁺ comp -kapseleilla.
- Toistuvat verensiirrot.
- Alle 6-vuotiaat lapset.
- 6-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, jotka painavat alle 20 kg.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaiden, joilla on maha-suolikanavan sairaus kuten tulehduksellinen suolistosairaus, suoliston ahtauma, divertikuliitti, gastriitti tai mahan tai suoliston haavauma, hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta Obsidan Fe⁺⁺ comp -kapselien 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.

Obsidan Fe⁺⁺ comp-valmistetta tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa poteville sekä alkoholisteille.

Vanhuksilla, joilla esiintyvän anemian tai raudanpuutteen syytä ei ole tutkittu, tulee anemian syy huolellisesti selvittää ennen Obsidan Fe⁺⁺ comp -hoidon aloittamista.

Etenkin lapsilla rautavalmistet saattavat aiheuttaa myrkytyksen.

Rautahoidon aikana saattaa esiintyä hampaiden värjäytymistä. Värjäytymät saattavat poistua hoidon päätyttyä itsestään, valkaisevaa hammastahnaa käyttäen, tai hammaslääkäri voi valkaista hampaat.

Tämä valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rautasuolojen annostelu laskimoon

Raudan antaminen samanaikaisesti suun kautta ja laskimoon saattaa aiheuttaa hypotensiota tai jopa pyörtymisen. Tämä aiheutuu transferriniisaturaatiosta aiheutuvasta raudan nopeasta vapautumisesta. Yhdistelmää ei suositella.

Seuraavat yhdistelmät saattavat vaatia annoksen muuttamista:

Rauta kelatoi monia lääkeaineita ja estää siten niiden imeytymistä. Tämän vuoksi Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmisteen ja alla mainittujen lääkevalmisteiden annosteluväli tulisi olla niin pitkä kuin mahdollista.

Fluorokinolonit

Fluorokinolonien imeytyminen heikkenee merkittävästi, mikäli rautaa otetaan samanaikaisesti. Norfloxasiinin, levofloxasiinin, siprofloksasiinin, gatifloksasiinin ja ofloksasiinin imeytyminen heikkenee 30–90 %. Fluorokinolonia sisältävät valmisteet tulee siksi ottaa vähintään 2 tuntia ennen tai vähintään 4 tuntia Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmisteen annostelun jälkeen.

Metyylidopa (L-muoto)

Kun Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmistetta otettiin samanaikaisesti metyyliidopan kanssa, metyyliidopan biologinen hyväksikäytettävyys väheni 83 %:iin. Kun Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmistetta otettiin 1 h tai 2 h ennen metyyliidopaa, metyyliidopan biologinen hyväksikäytettävyys väheni 55 %:iin (1 h) ja 42 %:iin (2 h). Näiden kahden valmisteen annosteluväli tulisi olla niin pitkä kuin mahdollista.

Kilpirauhashormonit

Samanaikaisesti otettuna rauta estää tyroksiinin imeytymistä. Tämä saattaa vaikuttaa hoitotulokseen. Näiden kahden valmisteen annosteluväli tulisi olla ainakin 2 tuntia.

Tetrasykliinit

Kun rautaa ja tetrasykliinejä (esim. doksisykliiniä) otetaan samanaikaisesti suun kautta, sekä raudan että tetrasykliinin imeytyminen estyy. Doksisykliinin ja ferro(II)glysiinisulfaattikompleksin/foolihapon samanaikaista käyttöä tulee välttää. Tetrasykliinien (muut kuin doksisykliini) ja ferro(II)glysiinisulfaattikompleksin/foolihapon annosteluvälin tulisi olla vähintään 3 tuntia.

Penisillamiini

Penisillamiini saattaa muodostaa kelaatteja raudan kanssa. Siten penisillamiinin imeytyminen heikkenee. Penisillamiini tulee ottaa vähintään 2 tuntia ennen Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmistetta.

Bisfosfonaatit

Rautaa sisältävät valmisteet muodostavat komplekseja bisfosfonaattien kanssa *in vitro*. Otettaessa rautaa samanaikaisesti bisfosfonaattien kanssa, bisfosfonaattien imeytyminen saattaa heikentyä. Näiden kahden lääkevalmisteen annosteluvälin tulisi olla vähintään 2 tuntia.

Levodopa

Rautasulfaatin ja levodopan samanaikainen annostelu terveille vapaaehtoisille vähensi levodopan biologista hyväksikäytettävyttä 50 %. Myös karbidopan hyväksikäytettävyys heikkeni (75 %). Käytettäessä näitä yhdistelmiä tulee annosteluvälin olla niin pitkä kuin mahdollista.

Tulehduskipuläkkeet (NSAID)

Samanaikainen rautasuolojen ja NSAID-valmisteiden käyttö saattaa voimistaa ruoansulatuskanavan limakalvon ärsytystä.

Antasidit

Oksideja, hydroksideja tai magnesium-, alumiini- tai kalsiumsuoloja sisältävät antasidit kelatoivat rautasuoloja. Käytettäessä rautavalmistetta ja antasidia samanaikaisesti, tulee annosteluvälin olla niin pitkä kuin mahdollista, 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. Asiasta ei ole tehty klinisiä tutkimuksia.

Kalsium

Raudan ja kalsiumin samanaikainen käyttö vähentää raudan imeytymistä. Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti kalsiumia sisältävien ruoka-aineiden ja juomien kanssa.

Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmisteen hyötyosuus saattaa pienentyä, jos se otetaan samanaikaisesti rautaa sitovien aineiden kanssa (kuten fosfaatit, fytaatit ja oksalaatit), joita on kasvisruuassa ja maidossa, kahvissa ja teessä. Näiden ruoka-aineiden ja rautavalmisteiden nauttimisen väli tulisi olla vähintään 2 tuntia.

Suuret foolihappoannokset voivat lisätä kouristusalttiutta niille potilaille, jotka saavat kouristuksia ehkäisevää lääkettä.

Sytostaatit, sulfonamidit, epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet sekä barbituraatit heikentävät foolihapon imeytymistä.

Koska sekä foolihappo että B₁₂-vitamiini johtavat veren retikulosyyttien lisääntymiseen, jomman kumman vitamiinin anto yksinään voi peittää toisen mahdollista puutetta.

Muuta:

Ferro(II)glysiinisulfaattikompleksihoito saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen guajakkitestissä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Obsidan Fe⁺⁺ comp kapselit ovat tarkoitettu käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ferro(II)glysiinisulfaattikompleksin/foolihapon käytöstä ihmisillä ei ole saatavilla hedelmällisyyteen liittyvää tutkimustietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Obsidan Fe⁺⁺ comp -valmisteen käytön aikana:

MedDRA luokitus	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000)	Tuntematon
Ruuansulatus-elimistö	mahavaivat, ummetus, ripuli, oksentelu, pahoinvointi, närästys, ulosteiden värjäytyminen tummiksi	hampaiden värjäytyminen (ks. myös kohta 4.4)	mahakipu, ylävatsakipu, ruuansulatuskanavan verenvuoto, kielen värjäytyminen, suun limakalvojen värjäytyminen
Iho ja ihonalainen kudος		Ihon yliherkkyysreaktiot, 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

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Myrkytyksen oireita saattaa esiintyä jo 20 mg/kg rauta-annoksilla. 60 mg/kg ja sitä suuremmat rauta-annokset voivat aiheuttaa jo vakavan myrkytystilan. 200–400 mg/kg rauta-annoksen aiheuttama myrkytystila voi hoitamattomana johtaa kuolemaan.

Lapsilla jo 400 mg Fe²⁺ -kokonaisannos voi johtaa henkeä uhkaavaan tilaan.

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

Foolihapon toksisuus on vähäinen; 5–15 mg/vrk annoksia pidetään turvallisina. 60 mg/vrk on käytetty 3 vuoden ajan ilman haittavaikutuksia, mutta vatsakipuja, unihäiriötä, mielen muutoksia ja kognitiivisten toimintojen häiriötä on kuvattu annoksella 15 mg/vrk. yhden kuukauden käytössä.

Yliannostuksen hoito:

Rauta: Rautamyrkytystä epäiltäessä on potilas toimitettava päivystävään sairaalaan. Lääkehiili ei vähennä raudan imeytymistä. Deferoksamiini (Desferal) on spesifinen antidootti, ks. yksityiskohtaiset tiedot valmisteyhteenvedosta. Tilanteen mukaan on harkittava mahahuuhtelua tai suolihuuhtelua.

Foolihappo: Hoitona on foolihappohoidon keskeyttäminen. Foolihappo voi heikentää samanaikaisen antikonvulsivisen hoidon tehoa (ks. kohta 4.5.).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Raudan ja foolihapon yhdistelmävalmisteet; ATC-koodi: B03AD01

Vaikutusmekanismi

Rauta

Pääasiassa aminohappoihin sitoutuneena rauta kulkeutuu ohutsuolen (lähinnä pohjukaissuolen, mutta myös tyhjäsuolen keskiosan) limakalvojen epiteelisoluihin. Ruoasta peräisin oleva ei-hemirauta muuttuu ohutsuolessa paremmin imeytyväksi ferromuotoiseksi (Fe^{2+}) raudaksi ja hapettuu välittömästi ferrimuotoiseksi (Fe^{3+}) 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 kuljetusmolekyyliin, 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.

Foolihappo

Foolihappo ei ole aktiivinen sellaisenaan, ainoastaan pelkistyneessä muodossaan tetrahydrofoolihappona. Se toimii Cl ryhmien kantajana. Foolihappo on siksi ratkaisevan tärkeä kaikkien elävien solujen välisessä metaboliassa. Normaalissa keittämättömässä ruoassa yleisiä olevat foolihappopolyglutamaatit absorboituvat hyvin ja täydellisesti hydrolysoitumalla, pelkistymällä ja metyloitumalla. Terveiden aikuisten suositeltu tarve on 400 µg /päivä laskettuna kokonaisfolaatiksi, mikä vastaa 160 µg foolihappoa; määrät perustuvat olettamukseen, että enterohepaattisessa kierrossa jopa 200 µg /päivä erittyy sapen kautta ja imeytyy uuteen kiertoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hapen kuljetus

Suurin osa raudasta on punasolujen hemoglobiinin hemissä. Hemoglobiinin tehtävä on kuljettaa happea soluille. 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

Obsidan Fe⁺⁺ comp -kapselit sisältävät rakeita, jotka on päällystetty vatsahappoa kestäväällä aineella.

Mahdollinen suoliston limakalvon vaurioituminen riippuu vapaiden rautaionien paikallisesta pitoisuudesta. Kapselin kuori liukenee mahassa ja haponkestävät rakeet siirtyvät sitten pienissä erissä pohjukaissuoleen jossa ne liukenevat ja vapauttavat rautayhdisteen. Korkeat paikalliset pitoisuudet vältetään siten ja limakalvovaurion mahdollisuus minimoituu. Suhteellinen biologinen hyötyosuus niillä henkilöillä, joilla on vähentyneet rautavarastot on 95 %, jos referenssiluoksena käytetään vesiliukoista rautasulfaattiliuosta. Tämä vastaa rauta (II) imeytymistä noin 15 %:sti.

Foolihappo

Foolihappo on rakeiden seassa minitabledissa, josta se vapautuu nopeasti. Suun kautta otettu foolihappo imeytyy 4 - 6 tunnin kuluessa. Se varastoituu osittain kudoksiin ja eliminoiduu munuaisten kautta.

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

Foolihappo

Hiiret LD₅₀: 10 g/kg kerta-annoksen jälkeen

Krooninen toksisuus

Erityisiä tutkimuksia Fe²⁺ kroonisesta toksisuudesta eläimillä ei ole raportoitu.

Mutageenisuus

Vapaa Fe²⁺ on mutageeninen, varsinkin hapen läsnä ollessa.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Kontrolloidussa tutkimuksessa raskaana olevilla naisilla enimmillään 5 mg päiväannoksista foolihappoa ei ollut haittaa alkion- tai sikiönkehitykselle.

Raskauden aikainen foolihappolisä saattaa vähentää sikiön hermostoputken epämuodostumien riskiä.

Karsinogeenisyys

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti Vedetön

kolloidinen pidioksidi

Askorbiinihappo Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri
Asetyylitrietyylisitraatti
Talkki
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Puhdistettu vesi
Liivate
Väriaineet titaanioksidi (E 171), punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

Läpipainopakkaus, 50 kapselia (polypropyleeni/alumiini/paperi).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel Strasse 10
40789 Monheim Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13408

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.6.1999 Viimeisimmän
uudistamisen päivämäärä: 9.6.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.05.2020