

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Obsidan Fe<sup>++</sup> 100 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää:

Ferro(II)glysiinisuulfaattikompleksi 5 H<sub>2</sub>O 567,7 mg, vastaten 100 mg Fe<sup>2+</sup>

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (liivatekapseli, joka sisältää enteropäälysteisiä rakeita)

Kova gelatiinikapseli, jonka kansiosa on väriltään läpinäkymätön/suklaanuskea ja pohjaosa läpinäkymätön/oranssi. Kapselin koko on nro. 0.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raudanpuutostilat. Raudanpuutosanemia erityisesti raskauden ja imetyksen aikana, lapsuudessa, vähärautaisen ruokavalion yhteydessä. Akuutin tai kroonisen verenhukan aiheuttama anemia.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

5 mg Fe<sup>2+</sup>/kg vuorokausiannosta ei tule ylittää (ks. kohta 4.9).

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

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

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

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

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

## Antotapa

Kapselit 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 laboratoriotestien perusteella.

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 ruokalusikkaan ja ottaa ne pureskelematta riittävän runsaan vesimäärän kera.

Hoitoa tulee jatkaa, kunnes raudan normaaliarvo on saavutettu. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin rautavarastojen täydentäminen vaatii. Hoidon kesto vaihtelee riippuen raudanpuutteen vakavuudesta. Yleinen hoitajakson pituus on 10 – 20 viikkoa, joissakin tapauksissa tätä pidempikin hoitajakso voi olla tarpeen. Raudanpuutteen ehkäisyssä tarvittavan hoidon kesto vaihtelee tilanteesta riippuen (raskaus, verenluovutus, krooninen hemodialyysi, suunniteltu verensiirto).

## Erytisryhmät

### *Ikäkkäät potilaat*

Annostuksen muuttamisesta ikäkkäille potilaille ei ole saatavilla klinisiä tietoja (ks. kohta 4.4).

### *Munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Annostuksen muuttamisesta munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole saatavilla klinisiä tietoja (ks. kohta 4.4).

### *Pediatriiset potilaat*

Obsidan Fe<sup>++</sup>-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 hemolyysi, jotka osoittavat merkkejä raudan kumuloitumisesta. Sideroplastinen anemia, lyijyanemia, talassemia ja anemian muodot, jotka ovat seurausta muista hemoglobiinopatioista
- Toistuvat verensiirrot
- Alle 6-vuotiaat lapset
- 6-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset, jotka painavat alle 20 kg

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

Potilaiden, joilla on maha-suolikanavan sairaus kuten tulehduksellinen suolistosairaus, suoliston ahtauma, divertikuliitti, gastritti tai mahan tai suoliston haava, hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta Obsidan Fe<sup>++</sup>:n 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<sup>++</sup>-valmistetta tulee käyttää varoen maksan vajaatoimintaa poteville sekä alkoholisteille.

Vanhuksilla, joilla esiintyvän verenhukan tai raudanpuutteen syytä ei ole tutkittu, pitää anemian syy/verenvuodon alkuperä selvittää huolellisesti ennen Obsidan Fe<sup>++</sup>-hoidon aloittamista.

Etenkin lapsilla rautavalmisteet saattavat aiheuttaa myrkytyksen.

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

#### 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 transferriniisaturatiosta 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<sup>++</sup>-valmisteen ja alla mainittujen lääkevalmisteiden annosteluväli tulisi olla niin pitkä kuin mahdollista.

##### *Fluorokinolonit*

Fluorokinolonien imeytyminen heikkenee merkittävästi, mikäli rautaa otetaan samanaikaisesti. Norfloksasiinin, levofloksasiinin, siprofloksasiinin, gatifloksasiinin ja ofloksasiinin imeytyminen heikkenee 30-90 %. Fluorokinolonia sisältävät valmisteet tulee siksi ottaa vähintään 2 tuntia ennen tai vähintään 4 tuntia Obsidan Fe<sup>++</sup>-valmisteen annostelun jälkeen.

##### *Metyylidopa (L-muoto)*

Kun Obsidan Fe<sup>++</sup>-valmistetta otettiin samanaikaisesti metyyliidopan kanssa, metyyliidopan biologinen hyväksikäytettävyys väheni 83 %:iin. Kun Obsidan Fe<sup>++</sup>-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 tetrasyklinejä (esim. doksisykliiniä) otetaan samanaikaisesti suun kautta, sekä raudan että tetrasykliinin imeytyminen estyy.

Doksisykliinin ja ferro(II)glysiinisulfaattikompleksin samanaikaista käyttöä tulee välttää. Tetrasykliinien (muut kuin doksisykliini) ja ferro(II)glysiinisulfaattikompleksin 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<sup>++</sup>-valmistetta.

##### *Bisfosfonaatit*

Rautaa sisältävät valmisteet muodostavat komplekseja bifosfonaattien kanssa *in vitro*. Otettaessa rautaa samanaikaisesti bifosfonaattien kanssa, bifosfonaattien 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.

### *Tulehduskipulääkkeet (NSAID)*

Samanaikainen rautasuoljen 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 valmisteiden vaihto laskimoon annettavaan rautavalmisteeseen voi olla tarpeen. Asiasta ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia.

### *Kalsium*

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

Obsidan Fe<sup>++</sup> –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 kaksi tuntia.

Muuta:

Ferro(II)glysiinisulfaattikompleksin hoito saattaa antaa väärän negatiivisen tuloksen guajakkitestissä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Raskaus ja imetys*

Obsidan Fe<sup>++</sup> on erityisesti tarkoitettu käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

### *Hedelmällisyys*

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei vaikutusta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Obsidan Fe<sup>++</sup> -valmisteen käytön aikana:

<b>MedDRA luokitus</b>	<b>Yleinen (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Harvinainen (≥1/10 000, &lt;1/1000)</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	mahavaivat, ummetus, ripuli, oksentelu,	hampaiden värjäytyminen (ks. myös kohta 4.4)	mahakipu, ylävatsakipu, ruoansulatuskanavan verenvuoto, kielen
	pahoinvointi, näristys, ulosteiden värjäytyminen		värjäytyminen, suun limakalvojen värjäytyminen

MedDRA luokitus	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1000)	Tunte maton
Iho ja ihonalainen kudos		ihon yliherkkyysoireet, esim. rokkoihottuma, ihottuma ja	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](http://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 Fe<sup>2+</sup>-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.

#### *Yliannostuksen hoito:*

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoteuttinen ryhmä:** Ferroglysiinisulfaatti, **ATC-koodi** B03AA01

Elimistön normaali rautamäärä Fe(II) painokilo 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 hyväksikäytettävyyden 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 ( $\text{Fe}^{2+}$ ) raudaksi ja hapettuu välittömästi ferrimuotoiseksi ( $\text{Fe}^{3+}$ ) 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 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 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*

Kasvuaikana 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 Farmakokineetiikka**

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

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.

#### *Hyötyosuus*

Suhteellinen biologinen hyötyosuus niillä henkilöillä, joilla rautavarastot ovat vähentyneet on 95 % verrattuna vesiliukoiseen rautasulfaattiliuokseen. Tämä vastaa 15 % raudan ( $\text{Fe}^{2+}$ ) imeytymistä 100 mg kapselista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### **Akuutti toksisuus**

$\text{Fe}^{2+}$  suolat:

Hiiret  $\text{LD}_{50}$ : 300-900 mg/kg kerta-annoksen jälkeen

Rotat  $\text{LD}_{50}$ : 300 mg - >2000 mg/kg kerta-annoksen jälkeen

### **Krooninen toksisuus**

Eriyisiä tutkimuksia Fe<sup>2+</sup> kroonisesta toksisuudesta eläimillä ei ole raportoitu.

### **Mutageenisuus**

Vapaa Fe<sup>2+</sup> on mutageeninen, varsinkin hapen läsnä ollessa.

### **Karsinogeenisyys**

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

### **Lisääntymis- ja kehitystoksisuus**

Hedelmällisyyteen ja varhaiseen sikiön kehitykseen liittyvässä standarditutkimuksessa uros- ja naarasrotille annettiin 3-30 mg/kg rautaa kolme kertaa viikossa, uroksille 4 viikon ajan ja naaraille 2 viikon ajan ennen parittelua. Vaikutuksia hedelmällisyyteen, paritteluun, raskauden alkamiseen, sikiöiden liikkuvuuteen tai varhaiseen sikiönkehitykseen ei ilmennyt.

Teratogeenisyys: standarditutkimukset tehtiin rotilla (1-18 mg/kg/vrk rautaa) ja kaneilla (3-30 mg/kg/vrk rautaa) organogeneesin ajan. Suurilla annoksilla rotilla esiintyi kylkiluumuutoksia ja kaneilla 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  
mikrokiteinen selluloosa  
hypromelloosi  
hydroksipropyyliselluloosa  
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri  
asetyylitrietyylisitraatti  
talkki  
natriumlauryylisulfaatti  
polysorbaatti 80 puhdistettu  
vesi  
livate  
titaanidioksidi (E 171)  
keltainen, musta ja punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C lämpötilassa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

50 kapselin läpipainopakkaus (polypropyleeni/ alumiini/ paperi).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

UCB Pharma GmbH  
Alfred-Nobel-Strasse 10  
D-40789 Monheim Saksa  
Puh: +49-2173/48-0 Fax:  
+49-2173/48-1608

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

11354

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.01.1994 Viimeisimmän  
uudistamisen päivämäärä: 21.11.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.09.2018