

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maltofer 100 mg purutabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 purutabletti sisältää:

100 mg rautaa rauta(III)hydroksidipolymaltoosikompleksina

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 tabletti sisältää 232 mg glukoosia; natriumin kokonaismäärä 12 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletit

Valkoiset ja ruskeat, pyöreät ja litteät tabletit, joissa jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Raudanpuutosanemian hoito ja ilman anemiaa olevan raudanpuutoksen hoito ja ehkäisy.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annostus ja hoidon kesto ovat riippuvaisia raudanpuutoksen asteesta.

*Yli 12-vuotiaiden lasten ja aikuisten raudanpuutosanemian hoito:* 100–300 mg rautaa (1–3 tablettia) vuorokaudessa 3–5 kuukauden ajan, kunnes hemoglobiiniarvo normalisoituu. Sen jälkeen hoitoa tulee jatkaa usean viikon ajan ilman anemiaa olevaan raudanpuutokseen suositelluilla annoksilla, jotta rautavarastot saadaan täydennetyiksi.

*Yli 12-vuotiaiden lasten ja aikuisten ilman anemiaa olevan raudanpuutoksen hoito ja ehkäisy:* 100 mg (1 tabletti) vuorokaudessa 1–2 kuukauden ajan.

#### *Pediatriset potilaat*

Maltofer-purutabletteja ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille. Maltofer-tipat ovat sopivampi lääkekuoto (ja pitoisuus) annettavaksi suositeltuina annoksina pikkulapsille ja alle 12-vuotiaille lapsille.

#### Erityisryhmät

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu lainkaan tai juuri lainkaan tietoa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista, iäkkäistä potilaista tai potilaista, joilla on näyttöä merkitsevästä ruoansulatuselimistön häiriöstä tai joilla on ollut sellainen aiemmin. Kun otetaan huomioon markkinoilletulon jälkeinen kokemus, mikään ei viittaa siihen, että Maltofer-valmisteen turvallisuus- ja tehokkuusprofiili olisi näillä potilailla erilainen. Siksi näille potilasryhmille ei tarvita erityisiä annossuosituksia.

### Antotapa

Vuorokausiannos voidaan jakaa useaan osa-annokseen tai ottaa kokonaan yhdellä kertaa. Ruoka ja juoma eivät vaikuta Maltoferin sisältämän raudan imeytymiseen. Maltoferia voidaan ottaa ilman ruokaa tai ruokailun yhteydessä. Maltofer suositellaan kuitenkin otettavaksi aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen. Tämä voi vähentää ruoansulatuskanavan sivuvaikutuksia.

Maltofer-tabletit voidaan pureskella tai niellä kokonaisina.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raudan ylikuormitus elimistössä, esim. hemokromatoosi, hemosideroosi.

Raudan käytön häiriöt, kuten anemia lyijymyrkytyksestä, sideroplastinen anemia, talassemia.

Anemia, jota ei ole aiheuttanut raudanpuutos, kuten hemolyyttinen anemia tai megaloplastinen anemia B<sub>12</sub>-vitamiinin puutoksen takia.

### **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 rautaa voidaan käyttää vasta ensisijaisen sairauden korjaamisen jälkeen, hyötyjen ja riskien arviointi on suositeltavaa.

**Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.** Voi olla haitallinen hampaille.

Maltofer-tabletit sisältävät 12 mg natriumia per tabletti, joka vastaa 0,6 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Maltofer-tablettien käytön ei odoteta vaikuttavan diabetespotilaiden päivittäiseen insuliinihoitoon. 1 tabletti sisältää 0,03 leipäyksikköä.

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

Rautapolymaltoosikompleksin (IPC) 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 fenolilyhdisteiden ja alumiinihydroksidin kanssa.

Yhteisvaikutuksia rautapolymaltoosikompleksin kanssa ei ole todettu rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin tetrasykliiniä, alumiinihydroksidia, asetyyliisalisylaattia, sulfasalatsiinia, kalsiumkarbonaattia, kalsiumasetaatia 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, tanniinin, natriumalginaatin, koliinin ja koliinisuolojen, A-vitamiinin, D<sub>3</sub>-vitamiinin ja E-vitamiinin, soijaöljyn tai soijajauhon kanssa. Näiden tulosten perusteella rautapolymaltoosikompleksin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen.

Ulosteen piiloveritutkimus (hemoglobiini-selektiivinen) hoidon aikana ei häiriinny, eikä hoidon keskeyttäminen sen takia ole tarpeen.

Parenteraalisen raudan ja Maltofer-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä samanaikainen käyttö vähentää suun kautta annettavan raudan imeytymistä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Maltoferin käytöstä raskauden ja imetyksen aikana tulee ensin neuvotella lääkärin kanssa.

##### Raskaus

Eläimillä tehdyt alkio- ja sikiötöksisuutta koskevat tutkimukset eivät ole osoittaneet sikiöaikaista riskiä. Raskaana olevilla naisilla ensimmäisen kolmanneksen jälkeen tehdyt tutkimukset eivät ole osoittaneet epäsuotuisia vaikutuksia äidissä tai vastasyntyneissä (katso kohta 5.1). Ensimmäisen kolmanneksen aikana esiintyvistä riskistä ei ole näyttöä ja negatiiviset sikiövaikutukset eivät ole todennäköisiä Maltoferin käytön aikana.

##### Imetys

Äidinmaito sisältää luonnostaan rautaa laktoferriniin sitoutuneena. Kompleksista äidinmaitoon siirtyvän raudan määrää ei tiedetä. Maltoferin anto imettäville naisille ei todennäköisesti aiheuta haittavaikutuksia lapsessa.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asiaankuuluvia tutkimuksia ei ole tehty. On kuitenkin epätodennäköistä, että Maltofer vaikuttaisi ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 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).

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

Taulukko 1. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen havaitut lääkkeen haittavaikutukset

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\,000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\,000</math>, &lt; <math>1/1\,000</math>)</b>
<b>Hermosto</b>			päänsärky	vapina
<b>Ruoansulatusel imistö</b>	ulostoiden värjäytyminen <sup>(1)</sup>	ripuli, pahoinvointi, vatsakipu <sup>(2)</sup> , ummetus	oksentelu <sup>(3)</sup> , hampaiden värjäytyminen, gastriitti	
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			kutina, ihottuma <sup>(4, 5)</sup> , nokkosihottuma <sup>(5)</sup> , ihon punoitus <sup>(5)</sup>	

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>				Lihasspasmit <sup>(6)</sup> , lihaskipu

- 1 Ulostoiden 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, ylävatsavaivat, vatsan turpoaminen
- 3 Mukaan lukien: oksentelu, refluksi
- 4 Mukaan lukien: ihottuma, makulaarinen ihottuma, rakkulaihottuma
- 5 Markkinoilletulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista peräisin olevaa tietoa, arvio ilmaantuvuudesta <1/491 potilasta (95 %:n luottamusvälin yläraja)
- 6 Mukaan lukien: tahattomat lihassupistukset
- 7 Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa rautapolyaltoosikompleksin 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 raudan kontrolloidusta otosta aktiivisella absorptiolla, jota säätelee imeytymistä rajoittava raudan tarve. Kuolemaan johtaneita tahattomia myrkytystapauksia ei ole ilmoitettu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

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

### 5.1 Farmakodynamiikka

#### Vaikutusmekanismi

Rautapolyaltoosikompleksissa moniytimisen rauta(III)hydroksidiytimen atomeja ympäröi ei-kovalentein sidoksin joukko polyaltoosimolekyylejä, ja sen keskimääräinen molekyylipaino on noin 50 kDa. Rautapolyaltoosikompleksin moniytimisen rautaytimen rakenne muistuttaa fysiologista rautaa varastoivaa proteiinia, ferritiiniä. Rautapolyaltoosikompleksi on stabiili, eikä siitä vapaudu suuria määriä rautaa fysiologisessa ympäristössä. Kokonsa takia rautapolyaltoosikompleksin diffuusio solukalvon läpi limakalvoissa on noin 40 kertaa vähäisempää kuin useimpien vesiliukoisten rauta(II)suolojen, jotka ovat vesiliuoksessa heksa-akva-rauta(II)-ionikomplekseina. Rautapolyaltoosikompleksin 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

Maltofer-valmisteen teho hemoglobiiniarvon normalisoinnissa ja rautavarastojen täyttämässä on osoitettu useissa satunnaistetuissa, lumelääkkeellä tai vertailuvalmisteella kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja lapsilla, joiden rauta-arvot vaihtelivat. Näihin tutkimuksiin osallistui yli 3 800 henkilöä, ja heistä noin 2 300 sai Maltofer-valmistetta.

### Aikuiset ja iäkkäät

Kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistuneilla aikuisilla oli raudanpuutos mutta ei anemiaa, Maltofer (200 mg rautaa/vrk) suurensi merkittävästi hemoglobiiniarvoa 8 viikon hoidon aikana ja seerumin ferritiinipitoisuutta 6 kuukauden hoidon aikana.

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

Maltofer-valmisteen tehon on osoitettu lisääntyvän annoksesta riippuvalla tavalla. Useampi potilas saavutti normaalin hemoglobiiniarvon saatuaan 200 mg rautaa Maltofer-valmisteena verrattuna 100 mg:n annokseen. Myös hemoglobiiniarvon normalisoitumiseen kulunut aika oli sitä lyhyempi, mitä suurempaa annostusta käytettiin.

Maltofer on osoittautunut hyvin siedetyksi, ja sillä on vähemmän haittavaikutuksia (etenkin ruoansulatuskanavaan kohdistuvia) kuin tavallisilla rautavalmisteilla.

### *Aikuisilla tehdyt lumekontrolloidut kliiniset tutkimukset*

Satunnaistetussa, sokkoutetussa tutkimuksessa 46 verenluovuttajaa, joiden hemoglobiiniarvo oli normaali ( $\geq 135$  g/l) ja rautavarastot joko normaalit (seerumin ferritiini 50–150 ng/ml; n=23) tai vajaat (seerumin ferritiini  $< 20$  ng/ml; n=23) satunnaistettiin saamaan joko Maltofer-purutabletteja (100 mg rautaa kahdesti päivässä aterian yhteydessä) tai vastaavaa lumelääkettä yhteensä 8 viikon ajan. Maltofer-hoitoa saaneilla, raudanpuutoksesta kärsineillä tutkittavilla (n=11) todettiin merkittävä hemoglobiiniarvon nousua (arvosta 143 g/l arvoon 150 g/l; p=0,03) ja elimistön rautavarastojen täyttymistä (seerumin ferritiiniarvo nousi arvosta 16,2 ng/ml arvoon 43,2 ng/ml; p=0,002) lumelääkettä saaneisiin tutkittaviin (n=12) verrattuna. Maltofer (n=11) ja lumelääke (n=12) eivät vaikuttaneet merkittävästi tutkittaviin, joiden rautavarastot olivat normaalit. Maltofer-purutabletit olivat hyvin siedettyjä, eikä ruoansulatuskanavan oireita ilmoitettu.

6 kuukautta kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa 48 miespuolista tutkittavaa, joilla oli raudanpuutos (määriteltiin seerumin ferritiiniarvoksi  $\leq 30$  ng/ml) satunnaistettiin saamaan joko Maltofer-tabletteja (200 mg rautaa/vrk), mikrokapseloitua ferrosulfaattia (180 mg rautaa/vrk) tai lumelääkettä aterian yhteydessä ja 50 mg askorbiinihappoa. Tutkittavista 45 suoritti 6 kuukautta kestäneet arvioinnit loppuun (n=15 kussakin ryhmässä). Kuuden kuukauden kohdalla Maltofer-hoito oli suurentanut hemoglobiiniarvoa (+3,3 g/l; p<0,05 vs. lumelääke). Maltofer-ryhmässä seerumin ferritiiniarvo oli noussut 27,4 ng/ml (p<0,05 vs. lumelääke). Maltofer-tabletit olivat hyvin siedettyjä ja aiheuttivat vähemmän ruoansulatuselimistön oireita kuin tavalliset ferrosulfaattivalmisteet.

### *Vertailuvalmisteella kontrolloidut lyhytkestoiset tutkimukset (kesto <12 viikkoa)*

Kaksoissokkoutetussa, kaksoislumetekniikalla tehdyssä tutkimuksessa 121 aikuista, joilla oli raudanpuutosanemia (määriteltiin hemoglobiiniarvoksi 85–120 g/l, punasolujen keskimääräiseksi hemoglobiinin määräksi (MCH)  $< 28$  pg ja/tai keskimääräiseksi hemoglobiinipitoisuudeksi  $< 33$  g/dl), satunnaistettiin saamaan joko Maltofer-tabletteja (100 mg rautaa kahdesti päivässä aterian yhteydessä; n=60) tai tavanomainen annos ferrosulfaattia (60 mg rautaa kolmesti päivässä 30 minuuttia ennen ateriaa; n=61) 9 viikon ajan. Tutkimussuunnitelman mukaisessa joukossa (n=80) keskimääräinen

hemoglobiiniarvo oli noussut 3 viikon kuluttua Maltofer-ryhmässä merkitsevästi arvosta 107,4 g/l arvoon 113,4 g/l ( $p=0,01$ ). Yhdeksän viikon kohdalla Maltofer-ryhmän tutkittavien keskimääräinen hemoglobiiniarvo oli 120,3 g/l ( $p<0,05$  vs. tilanne 3 viikon kohdalla). Hoitoaikaan mukaisessa joukossa ( $n=52$  kummassakin ryhmässä) hemoglobiiniarvo oli noussut 9 viikon kuluttua Maltofer-ryhmässä merkitsevästi arvosta 108,9 g/l arvoon 121,1 g/l ( $p<0,0001$ ). Yleisin Maltofer-hoitoon liittynyt haittatapahtuma oli ripuli ( $n=5$ ).

#### *Vertailuvalmisteella kontrolloidut, $\geq 12$ viikkoa kestäneet tutkimukset*

Avoimessa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä yhdessä tutkimuskeskuksessa tehdyssä tutkimuksessa Maltofer-tipoilla tai ferrosulfaattisiirapilla (100 mg rautaa kahdesti päivässä 12 viikon ajan) toteutettua hoitoa verrattiin 143 anemisella verenluovuttajalla (hemoglobiini  $<136$  g/l miehillä ja  $<120$  g/l naisilla; seerumin ferritiini  $<20$  ng/ml). Hemoglobiiniarvo, punasolujen keskitilavuus (MCV) ja keskimääräinen hemoglobiinin määrä (MCH) suurenevät samalla tavalla molemmissa hoitoryhmissä. Maltofer-ryhmässä seerumin ferritiiniarvo nousi 2,6 ng/ml. Ruoansulatuskanavan oireet olivat yleisin haittavaikutus, ja niitä esiintyi Maltofer-ryhmässä merkitsevästi vähemmän (44,7 %:lla ferrosulfaattia saaneessa ryhmässä vs. 8,6–17,5 %:lla Maltofer-ryhmässä;  $p<0,0001$ ).

Kahta annosta Maltofer-purutabletteja (100 mg kerran tai kahdesti päivässä) verrattiin ferrosulfaattiin (60 mg kahdesti päivässä) 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 145 verenluovuttajaa, joilla oli raudanpuutosanemia (hemoglobiini  $<133$  g/l miehillä ja  $<116$  g/l naisilla). Maltofer-tabletit otettiin aterian (aamiaisen ja päivällisen) yhteydessä ja ferrosulfaatti paastotilassa. Yhteensä 15 potilasta poistettiin tutkimuksesta pääasiassa tutkimussuunnitelman noudattamatta jättämisen takia. Hemoglobiiniarvon normalisoinnin suhteen päivittäinen 200 mg:n rauta-annos Maltofer-valmisteena (100 mg kahdesti päivässä) osoittautui tehokkaammaksi kuin 100 mg:n rauta-annos Maltofer-valmisteena (kerran päivässä). Kaksitoista viikkoa kestäneen jakson päättyessä hemoglobiiniarvo oli normalisoitunut lähes 80 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet 200 mg rautaa/vrk Maltofer-valmisteena ( $n=45$ ), ja 50 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet 100 mg rautaa/vrk Maltofer-valmisteena ( $n=40$ ). Molemmissa Maltofer-ryhmissä esiintyi pahoinvointia ja oksentelua, eikä ryhmien välillä ollut eroja. Yksikään Maltofer-ryhmän potilaista ei keskeyttänyt hoitoa ennenaikaisesti näiden haittavaikutusten takia, kun taas 24 % ferrosulfaattiryhmän potilaista keskeytti hoidon pahoinvoinnin ja oksentelun takia.

#### *Nuorilla tehdyt tutkimukset*

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 120 iältään 15–18-vuotiasta nuorta, Maltofer-valmisteen osoitettiin parantavan raudanpuutoksesta kärsivien nuorten (joilla oli tai ei ollut anemiaa) rauta-arvoja. Tutkittavat jaettiin neljään ryhmään, joissa oli kaikissa 30 tutkittavaa: lumelääke kontrollina, rautalisä kontrollina, raudanpuutos (transferriniinisaatio (TSAT)  $<16$  %; hemoglobiini  $\geq 115$  g/l pojilla ja  $\geq 105$  g/l tytöillä), raudanpuutos ja anemia (hemoglobiini  $<105$  g/l). Kolmessa vaikuttavaa hoitoa saaneessa ryhmässä tutkittavat saivat 100 mg rautaa/vrk Maltofer-tabletteina 6 päivänä viikossa 8 kuukauden ajan. Tutkimuksen päättyessä kaikkien kolmen hoitoryhmän rauta-arvot olivat parantuneet ja raudanpuutos ja anemia korjaantuneet merkitsevästi lumeryhmään verrattuna. Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia ei ilmoitettu.

#### *Raskaana olevat ja imettävät naiset*

Maltofer-valmisteen tehokkuutta ja turvallisuutta tukee avoin, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, johon osallistuneilla 80:lla raskaana olevalla naisella oli raudanpuutosanemia (hemoglobiini  $\leq 105$  g/l, seerumin ferritiini  $\leq 15$  ng/ml). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Maltofer-valmistetta ( $n=39$ ) tai ferrosulfaattia ( $n=41$ ). Molemmissa ryhmissä potilaat saivat 100 mg rautaa kahdesti päivässä aterian yhteydessä tai aterian jälkeen 90 päivän ajan. Hemoglobiiniarvot paranivat Maltofer-ryhmässä lähtötilanteen arvosta  $96,4 \pm 8,9$  g/l arvoon  $103,0 \pm 7,0$  g/l 30 päivän kohdalla,  $110,5 \pm 7,5$  g/l 60 päivän kohdalla ja  $118,9 \pm 5,3$  g/l 90 päivän kohdalla. Seerumin ferritiiniarvo 90 päivän kohdalla oli Maltofer-ryhmässä  $17,9 \pm 3,9$  ng/ml. Haittatapahtumat olivat merkitsevästi harvinaisempia Maltofer-ryhmässä kuin ferrosulfaattia saaneessa ryhmässä, ja niitä esiintyi 12 potilaalla (29,3 %) ja vastaavasti 22 potilaalla (56,4 %) ( $p=0,015$ ). Maltofer-ryhmän potilaat sitoutuivat hoitoon merkitsevästi paremmin. Palautettujen tablettien/pakkausten määrä Maltofer-ryhmässä oli 90 päivän kohdalla merkitsevästi pienempi kuin palautettujen tablettien määrä ferrosulfaattia saaneessa ryhmässä (1,53 vs. 2,97,  $p=0,015$ ).

Kontrolloituun tutkimukseen, jossa Maltofer-valmistetta verrattiin hoitamattomaan verrokkiryhmään, osallistui 50 tervettä imettävää äitiä, joilla ei ollut anemiaa eikä maidontuotannon ongelmia ja joiden veriarvot olivat normaalit ja seerumin ferritiiniarvo yli 30 ng/ml. Tässä tutkimuksessa arvioitiin Maltofer-valmisteen tehoa ja turvallisuutta imettävillä äideillä ja heidän lapsillaan. Tutkimuksessa 25 naista sai Maltofer-purutabletteja (100 mg rautaa/vrk) 3 kuukauden ajan, kun taas loput 25 naista eivät saaneet lainkaan rautalääkkeitä. Maltofer-hoitoa saaneiden äitien keskimääräiset hemoglobiiniarvot olivat nousseet lähtötilanteen arvosta  $111 \pm 0,41$  g/l arvoon  $124 \pm 0,56$  g/l ja seerumin ferritiiniarvot arvosta  $44,53 \pm 1,12$  arvoon  $67,55 \pm 1,2$  ng/ml ( $p < 0,001$  kaikkien parametrien osalta) 3 kuukauden kohdalla. Hoitamattomien äitien keskimääräiset hemoglobiiniarvot laskivat arvosta  $111,5 \pm 0,35$  g/l arvoon  $91,1 \pm 0,38$  g/l ja seerumin ferritiiniarvot arvosta  $44,95 \pm 1,69$  arvoon  $19,03 \pm 1,54$  ng/ml ( $p < 0,001$  kaikkien parametrien osalta). Sama suuntaus oli nähtävissä myös rintaruokituilla lapsilla 3 kuukauden jälkeen, sillä merkitsevää laskua todettiin sekä lasten hemoglobiiniarvoissa (lähtötilanteen arvosta  $167,1 \pm 0,45$  g/l arvoon  $125,9 \pm 0,59$  g/l) että seerumin ferritiiniarvoissa (arvosta  $151,5 \pm 1,51$  ng/ml arvoon  $95,99 \pm 1,44$  ng/ml) kun äiti ei saanut rautalääkkeitä ( $p < 0,001$  kaikkien parametrien osalta). Maltofer-hoitoa saaneilla äideillä todettiin merkitsevää nousua ( $p < 0,001$ ) rintamaidon rautapitoisuudessa (arvosta  $12,3 \pm 0,1$   $\mu$ mol/l arvoon  $20,4 \pm 0,26$   $\mu$ mol/l) ja laktoferriinipitoisuudessa (arvosta  $3,75 \pm 0,05$  g/l arvoon  $3,96 \pm 0,03$  g/l). Maltofer-hoitoa saaneiden äitien vastasyntyneillä oli normaalit hemoglobiiniarvot ja rauta-arvot 3 kuukauden hoidon jälkeen. Maltofer-hoidon ei ilmoitettu aiheuttaneen mitään merkitseviä haittapahtumia imettäville äideille tai heidän lapsilleen.

Näitä tuloksia tukee myös eräs toinen tutkimus, johon osallistuneilla imettävillä äideillä oli lievä raudanpuutosanemia 7–12 viikkoa synnytyksen jälkeen. Seitsemän naista sai Maltofer-tippoja annostuksella 300 mg rautaa päivässä, ja annos puolitettiin hoidon kestänyt 2,5–3 kuukautta. Tämän lisäksi 14 imettävälle äidille annettiin Maltofer-valmisteen ja foolihapon (Maltofer Fol) yhdistelmää tabletteina. Hoidon kestänyt 3,5–4 kuukautta äitien hematologiset parametrit olivat nousseet normaalille tasolle (esim. hemoglobiiniarvot nousivat arvosta  $91 \pm 2,1$  g/l arvoon  $121 \pm 1,6$  g/l ja seerumin ferritiiniarvot arvosta 6 (2–12) ng/ml arvoon 34 (28–61) ng/ml) ja rintamaidosta mitatut rauta- ja laktoferriinipitoisuudet olivat kohonneet. Myös rintaruokittujen lasten punasoluindeksit paranivat, ja hemoglobiiniarvot olivat nousseet lähtötilanteen arvosta  $114,1 \pm 1,8$  g/l arvoon  $124,3 \pm 2,9$  g/l tutkimuksen päättyessä. Maltofer-hoito oli hyvin siedettyä.

#### Pediatriset potilaat

Kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa Maltofer-tippojen tehoa, siedettävyyttä ja hoitomyöntyvyyttä verrattiin ferrosulfaattitippoihin. Kuudesta kuukaudesta kahden vuoden ikäisille lapsille, joilla oli diagnosoitu raudanpuutosanemia (hemoglobiiniarvo 80–110 g/l; MCV  $\leq 70$  fl, seerumin rauta  $\leq 30$  mikrog/dl, kokonaisraudansitomiskyky  $< 470$  mikrog/dl, TSAT  $\leq 15$  %, seerumin ferritiini  $< 7$  ng/ml), annettiin joko Maltofer-valmistetta (n=50) tai ferrosulfaattia (n=50) annoksena 5 mg rautaa painokiloa kohti kerran päivässä aikaisin aamulla. Sadasta tutkimukseen otetusta lapsesta 11 poistettiin tutkimuksesta, ja tulokset arvioitiin jäljelle jääneiden 89 potilaan tiedoista (Maltofer-ryhmässä 45). Kun Maltofer-hoito oli kestänyt 12 viikkoa, hemoglobiiniarvot olivat nousseet arvosta  $101,3 \pm 8,9$  g/l arvoon  $118,9 \pm 5,8$  g/l ja seerumin ferritiinipitoisuudet arvosta  $18,73 \pm 3,32$  ng/ml arvoon  $46,38 \pm 3,34$  ng/ml. Yleisin hoidon yhteydessä todettu haittavaikutus oli ummetus, jota esiintyi 40 %:lla Maltofer-hoitoa saaneista lapsista ja 61 %:lla ferrosulfaattihoitoa saaneista lapsista. Maltofer-ryhmässä hoidon hyväksyttävyyys, hoitomyöntyvyys ja siedettävyyys olivat suurempia kuin ferrosulfaattiryhmässä. Yhteenvedo tuloksista on esitetty taulukossa 2:

**Taulukko 2 Tehokkuusparametrit ennen 12 viikkoa kestänyttä Maltofer- tai ferrosulfaattihoitoa ja sen jälkeen lapsilla, joilla on raudanpuutosanemia**

	Maltofer-ryhmä (n=45)		Ferrosulfaattiryhmä (n=44)	
	Lähtötilanne	Viikko 12	Lähtötilanne	Viikko 12
Hb (g/l)	$101,3 \pm 8,9$	$118,9 \pm 5,8$	$101,6 \pm 6,5$	$106,9 \pm 7,5$
MCV (fl)	$64,13 \pm 10,80$	$78,68 \pm 12,67$	$63,12 \pm 11,89$	$69,21 \pm 8,76$
Seerumin rauta (mikrog/dl)	$25,28 \pm 9,67$	$45,34 \pm 12,38$	$24,91 \pm 8,69$	$35,34 \pm 10,78$
Seerumin ferritiini (ng/ml)	$18,73 \pm 3,32$	$46,38 \pm 3,34$	$18,29 \pm 2,78$	$36,56 \pm 6,37$
Transferrini (mg/dl)	$215,73 \pm 30,48$	$216,38 \pm 22,34$	$218,29 \pm 19,78$	$219,56 \pm 12,37$
Transferriniisaturaatio (%)	$10,80 \pm 3,20$	$15,33 \pm 3,45$	$10,20 \pm 4,12$	$16,01 \pm 2,41$

Huomautukset: Hb=hemoglobiini; mikrog=mikrogramma; MCV=punasolujen keskitilavuus.

Maltofer-valmisteiden ja ferrosulfaattien tehoa hematologisiin parametreihin arvioitiin 6 kuukautta kestäneessä, satunnaistetussa, kliinisessä vertailututkimuksessa 37 lapsella (ikä 8 kuukaudesta 14 vuoteen, 22 poikaa ja 15 tyttöä), joilla oli raudanpuutosanemia (hemoglobiini <115 g/l, hematokriitti <35 %, MCV <75 fl, ferritiini <20 ng/ml). Lapset satunnaistettiin saamaan 6 mg rautaa painokiloa kohti päivässä joko Maltofer-siirappina (n=17) tai ferrosulfaattina (n=20) 3 kuukauden ajan, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin vielä 3 kuukauden ajan annoksella 3 mg rautaa painokiloa kohti päivässä. Kuuden kuukauden hoitajakson aikana keskimääräiset hemoglobiiniarvot nousivat Maltofer-ryhmässä arvosta  $100 \pm 6$  g/l arvoon  $116 \pm 7$  g/l, kun taas seerumin ferritiiniarvot laskivat arvosta  $22,6 \pm 24,3$  ng/ml arvoon  $11,8 \pm 7,8$  ng/ml.

Maltofer-siirapilla toteutetun hoidon (n=52) tehoa, siedettävyyttä ja hyväksyttävyyttä verrattiin ferroglysiinisulfaattisiirappiin (n=51) avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistui 103 yli 6 kuukauden ikäistä lasta, joilla oli raudanpuutosanemia. Potilaat saivat 5 mg rautaa painokiloa kohti vuorokaudessa 4 kuukauden ajan. Maltofer-ryhmässä lasten hemoglobiiniarvot olivat nousseet lähtötilanteesta keskimäärin  $12 \pm 9$  g/l kuukauden 1 kohdalla ja  $23 \pm 13$  g/l kuukauden 4 kohdalla (molemmissa p=0,001 lähtötilanteeseen verrattuna). Maltofer-ryhmässä 26,9 %:lla lapsista ja verrokkiryhmässä 50,9 %:lla lapsista ilmoitettiin ruoansulatuselimistön häiritsevyyksiä (p=0,012). Kuukausien 1 ja 4 kohdalla lapset hyväksyivät hoidon ja suostuivat ottamaan sitä merkitsevästi paremmin Maltofer-ryhmässä kuin verrokkiryhmässä.

Tehoa ja turvallisuutta anemian ehkäisyssä arvioitiin avoimessa tutkimuksessa, jossa 6–8 kuukauden hoitoa Maltofer-tipoilla verrattiin ferroglysiinisulfaattisiirappiin 105 terveellä lapsella, jotka olivat tutkimukseenottovaiheessa 4–6 kuukauden ikäisiä. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Maltofer-valmistetta (n=52) tai ferroglysiinisulfaattia (n=53) annoksena 7,5 mg rautaa/vrk 4–6 kuukauden iässä ja 15,0 mg rautaa/vrk 6–12 kuukauden iässä. Maltofer ehkäisi imeväisten raudanpuutosanemiaa tehokkaasti. Lapsia, joiden hemoglobiiniarvo oli <110 g/l, oli 19,2 % (5,7 % verrokkiryhmässä, p<0,04), ja keskimääräinen hemoglobiiniarvo oli  $116,8 \pm 1,1$  g/l yhden vuoden iässä (verrokkiryhmässä  $120,4 \pm 0,9$  g/l, p=0,014). Seerumin raudassa, seerumin ferritiinissä, punasolujen keskitilavuudessa, punasolujen keskimääräisessä hemoglobiinimäärässä, punasolujen jakaumassa, hematokriitissä ja transferrinissä ei ollut merkitseviä ryhmien välisiä eroja 12 kuukauden kohdalla. Ruoansulatuskanavan häiritsevyyksiä esiintyi Maltofer-ryhmässä 25 %:lla ja ferroglysiinisulfaattiryhmässä 47 %:lla (p=0,025).

Maltofer-valmisteiden tehoa tutkittiin myös 68 keskosella (syntynyt raskausviikolla  $\leq 32$ ). Tutkittavat saivat Maltofer-valmistetta annoksena 5 mg rautaa painokiloa kohti päivässä joko 2 viikon (n=32) tai 4 viikon (n=36) iästä alkaen. Hematologiset parametrit ja rauta-arvojen parametrit mitattiin 2, 4 ja 8 viikon iässä. Odotusten mukaisesti molemmissa ryhmissä todettiin rauta-arvojen asteittaista laskua, mutta 2 viikon iässä aloitettu rautalääkitys osoittautui rauta-arvojen suhteen merkitsevästi tehokkaammaksi kuin 4 viikon iässä aloitettu (p<0,05 kaikkien parametrien osalta). Varhaisessa vaiheessa aloitettuun hoitoon ei liittynyt keskosuuteen liittyvän sairastavuusriskin suurentumista.

Ruoan vaikutusta samanaikaisesti käytettyyn Maltofer-valmisteeseen selvitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vertailevassa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 113 imeväisellä ja pikkulapsella (ikä 6 kuukaudesta 4 vuoteen; tutkittavista 61 % oli alle 2-vuotiaita), joilla oli raudanpuutosanemia (hemoglobiini <110 g/l). Hoitona oli 2,5 mg rautaa painokiloa kohti päivässä, ja se annettiin Maltofer-tippoina joko aterian yhteydessä (ryhmä A, n=60) tai aterioiden välillä (1 tunti ennen mitä tahansa ateriaa tai 2 tuntia sen jälkeen, ryhmä B, n=53) 90 päivän ajan. Arvioituja kliinisiä oireita olivat väsymys, apaattisuus, ruokahaluttomuus ja ärtyneisyys, ja kaikki oireet pisteytettiin (0 = ei oireita, 1 = kohtalainen, 2 = voimakas). Kokonaispisteet (0–8) saatiin laskemalla oirekohtaiset pisteet yhteen. Tehon analyysi tehtiin niiden 93 potilaan tietojen perusteella, jotka olivat tutkimuksessa mukana koko havainnointijakson ajan. Lääkärin määrittämät yhteispisteet laskivat merkitsevästi molemmissa ryhmissä: Maltofer-valmistetta aterioiden yhteydessä saaneessa ryhmässä (ryhmä A) keskimääräisestä arvosta 2,70 arvoon 0,74 ja Maltofer-valmistetta aterioiden välillä saaneessa ryhmässä (ryhmä B) arvosta 2,67 arvoon 0,98. Hemoglobiiniarvot nousivat arvosta 98,4 g/l arvoon 111,9 g/l ryhmässä, joka sai Maltofer-valmistetta aterioiden yhteydessä 90 päivän ajan ja toisessa



ryhmässä arvosta 98,5 g/l arvoon 111,0 g/l (molempien ryhmien  $p < 0,05$ ). Tämä tutkimus osoittaa, että Maltofer-valmisteen ottaminen aterian yhteydessä ei heikennä sen tehoa. Tämä on erityisen tärkeää lasten kohdalla, sillä samanaikainen ruokailu voi helpottaa lääkkeenantoa ja siten parantaa hoitomyöntyvyyttä. Siedettävyyden katsottiin olevan tyydyttävällä tasolla molemmissa ryhmissä, sillä ryhmässä A todettiin kolme haittatapahtumaa ja ryhmässä B neljä haittatapahtumaa. Kaikki haittatapahtumat olivat ruoansulatuskanavan oireita (pääasiassa ripulia).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Vaikuttavan aineen, rauta(III)hydroksidipolymaltoosikompleksin, sisältämä rauta ei ole ruoansulatuskanavassa vapaana rautana, eikä se imeydy elimistöön diffuusion kautta kuten rauta(II)suolat. Rautapolymaltoosikompleksin sisältämä rauta imeytyy kontrolloidun mekanismin kautta, mikä estää raudan liiallista imeytymistä Maltofer-yliannostuksen yhteydessä.

Seerumin rautapitoisuuden nousu annostelun jälkeen ei ole verrannollinen hemoglobiiniin sitoutumisena mitattavaan raudan kokonaisimeytymiseen. Radiomerkityllä 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 tavoitin raudan suhteellinen imeytyminen rautapolymaltoosikompleksista, joka mitataan hemoglobiiniin sitoutumisena, väheni rauta-annosten suurentuessa. Raudanpuutoksen asteen (seerumin ferritiiniarvojen) ja imeytyneen raudan suhteellisen määrän välillä todettiin myös korrelaatio (mitä vaikea-asteisempi raudanpuutos, sitä suurempi suhteellinen imeytyminen). Toisin kuin rautasuolojen kohdalla, ruoan ei todettu vaikuttavan rautapolymaltoosikompleksin sisältämän raudan biologiseen hyötyosuuteen 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 kaksoisisotooppitekniikkaa ( $^{55}\text{Fe}$  ja  $^{59}\text{Fe}$ ).

### 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.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ei tietoa saatavana.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annosten ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa  
Kaakao  
Natriumsyklamaatti  
Polyetyleeniglykoli 6000  
Talkki  
Vanilliini  
Dekstraatteja  
Suklaaesanssi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä 15 °C - 25 °C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10, 50 ja 100 purutablettia pakattuna alumiinisiin läpipainopakkauksiin, joista kukin sisältää 10 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **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(T)**

10828

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.11.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.03.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.04.2021

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Maltofer 100 mg tuggtablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Hjälpämne(n) med känd effekt

1 tuggtablett innehåller 232 mg glukos; total mängd natrium 12 mg  
100 mg järn som järn(III)hydroxidpolymaltoskomplex

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett

Vita och bruna, runda och platta tabletter med brytskåra. 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

För behandling av järnbristanemi och behandling och förebyggande av latent järnbrist.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dosering och behandlingstid beror på graden av järnbrist.

*Behandling av järnbristanemi hos barn över 12 år och vuxna:* 100 – 300 mg järn (1 – 3 tabletter) per dygn i 3 – 5 månader tills hemoglobinvärdena normaliserats. Efter det bör behandlingen fortsätta under flera veckor med de rekommenderade doserna för latent järnbrist så att järndepåerna kan fyllas på.

*För behandling och prevention av latent järnbrist hos barn över 12 år och vuxna:* 100 mg (1 tablett) per dygn i 1 – 2 månader.

#### *Pediatrisk population*

Maltofer-tuggtabletter rekommenderas inte till barn under 12 år. Maltofer-dropparna är en lämpligare läkemedelsform (och koncentration) vid de rekommenderade doserna för spädbarn och barn under 12 år.

#### Särskilda populationer

Ingen eller liten information har erhållits från kliniska prövningar hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, hos äldre patienter eller patienter med påvisad signifikant gastrointestinala störningar i anamnesen. Mot bakgrunden av erfarenhet efter introduktion på marknaden finns ingen indikation på att Maltofers säkerhets- och effektprofil är annorlunda hos dessa patienter. Därför behövs inga särskilda dosrekommendationer för dessa patientgrupper.

#### Administreringsätt

Dygnsdosen kan delas in i flera separata doser eller tas på en gång under en måltid eller genast efter måltiden. Absorptionen av det järn som finns i Maltofer påverkas inte av mat och dryck. Maltofer kan

tas utan mat eller i samband med måltid. Det rekommenderas dock att Maltofer tas under eller omedelbart efter en måltid. Detta kan minska biverkningarna i magtarmkanalen. Maltofer-tabletterna kan tuggas eller sväljas hela

#### **4.3 Kontraindikationer**

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

Järnöverbelastning i kroppen, t.ex. hemokromatos, hemosideros.

Störningar i järnutnyttjande, såsom vid anemi på grund av blyförgiftning, sideroblastisk anemi, talassemi.

Anemi som inte är orsakad av järnbrist såsom hemolytisk anemi eller megaloblastisk anemi på grund av vitamin B<sub>12</sub>-brist.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Mörk missfärgning av avföringen kan förekomma under behandling med Maltofer, men detta har ingen klinisk betydelse.

Infektioner och tumörer kan orsaka anemi. Eftersom järn kan användas först efter att den primära sjukdomen har åtgärdats rekommenderas en utvärdering av nytta och risk.

Patienter med följande sällsynt tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption. Kan vara skadligt för tänderna.

Maltofer-tabletterna innehåller 12 mg natrium per tablett, motsvarande 0,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Användning av Maltofer-tabletterna förväntas inte påverka diabetespatienternas dagliga insulinvård. 1 tablett innehåller 0,03 brödenheter.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Järnpolymaltoskomplexets (IPC) interaktion med tetracyclin eller aluminiumhydroxid utvärderades i tre humanprövningar (prövningen utformades som en crossover, 22 patienter i varje prövning). Tetracyclinets absorption befanns inte ha minskat avsevärt. Tetracyclinets plasmanivå sjönk inte under den lägsta bakterietillväxtinhiberande koncentrationen som krävs för att uppnå bakteriostas. Aluminiumhydroxid och tetracyclin minskade inte järnabsorptionen från järnpolymaltoskomplexet. Således kan järnpolymaltoskomplexet användas samtidigt med tetracyclin och andra fenolföreningar och aluminiumhydroxid.

Interaktioner med järnpolymaltoskomplexet har inte rapporterats i studier på råttor, där tetracyclin, aluminiumhydroxid, acetylsalicylsyra, sulfasalazin, kalciumkarbonat, kalciumacetat och kalciumfosfat har använts tillsammans med vitamin D<sub>3</sub>, bromazepam, magnesiumaspartat, D-penicillamin, metyldopa, paracetamol och auranofin.

*In vitro*-studier utförda med järnpolymaltoskomplex visade inte på några interaktioner med livsmedels ingredienser såsom fytinsyra, oxalsyra, tannin, natriumalginat, kolin och kolinsalter, vitamin A, vitamin D<sub>3</sub> och vitamin E, sojaolja eller sojamjöl. Baserat på dessa resultat kan järnpolymaltoskomplexet tas med eller omedelbart efter måltiden.

Hemocult-testet (hemoglobin-selektivt) försvagas inte under behandlingen och behandlingen behöver därför inte avbrytas.

Samtidig användning av parenteralt järn och Maltofer rekommenderas inte, eftersom samtidig användning minskar absorptionen av peroralt järn.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av Maltofer under graviditet och amning bör först diskuteras med läkare.

##### Graviditet:

Embryofetala toxicitetsstudier på djur har inte visat på några risker på fosterstadiet. Studier på gravida kvinnor efter den första trimestern visade inte på några skadliga effekter på modern eller de nyfödda barnen (se avsnitt 5.1). Det finns inga belägg på risker under den första trimestern och negativa effekter på foster är inte sannolika under behandlingen med Maltofer.

##### Amning:

Järn finns naturligt i modersmjölken där det är bundet till laktoferrin. Det är inte känt hur mycket järn från komplexet som går över i modersmjölken. Det är osannolikt att administrering av Maltofer till ammande kvinnor orsakar oönskade effekter på det diande spädbarnet.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga relevanta studier har utförts. Det är dock osannolikt att Maltofer har någon effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Maltofers säkerhet och tolerabilitet har utvärderats i en meta-analys av 24 publikationer eller kliniska prövningsrapporter, som omfattar totalt 1 473 patienter som fått produkten.

De främsta läkemedelsbiverkningar som rapporterats i studier uppträdde i fyra organsystem (se tabell 1).

Mörkfärgning av avföringen är en allmänt känd biverkning av orala järnläkemedel men anses inte ha någon klinisk relevans och rapporteras ofta inte. Läkemedlets andra vanliga biverkningar är biverkningar i magtarmkanalen (diarré, illamående, buksmärta och förstoppning).

Tabell 1. Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsföringen

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , < $1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , < $1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , < $1/1\ 000$ )
Centrala och perifera nervsystemet			huvudvärk	darrningar
Magtarmkanalen	mörkfärgning av avföringen <sup>(1)</sup>	diarré, illamående, buksmärta <sup>(2)</sup> , förstoppning	kräkningar <sup>(3)</sup> , tandmissfärgning, gastrit	
Hud och subkutan vävnad			klåda, hudutslag <sup>(4,5)</sup> , nässelutslag <sup>(5)</sup> , hudrodnad <sup>(5)</sup>	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				muskelspasmer <sup>(6)</sup> , muskelsmärta

1 Mörkfärgning av avföringen rapporterades i meta-analysen mera sällan men är en allmänt känd biverkning av järnläkemedel som tas oralt. Därför är den klassificerad som en mycket vanlig biverkning.

- 2 Inklusivt: buksmäta, dyspepsi, övre buksmäta, svullnad i buk
- 3 Inklusivt: kräkningar, reflux
- 4 Inklusivt: hudutslag, makulärt utslag, pannikulit
- 5 Information från spontana rapporter efter introduktion på marknaden, uppskattning av frekvens < 1/491 patienter (95 % konfidensintervallets övre gräns).
- 6 Inklusivt: ofrivilliga muskelkramper

#### 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

Registret för läkemedelsbiverkningar

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid överdosering är förgiftning orsakad av järnpoly maltoskomplexet eller järnackumulering osannolik på grund av dess ringa toxicitet (med andra ord, en dödlig dos för mus eller råtta, som dödar 50 % av försöksdjuren [LD<sub>50</sub>], är över 2 000 mg järn per kg kroppsvikt) och eftersom behovet av järn kontrolleras och begränsas ackumuleringen av järn genom aktiv absorption. Inget fall av oavsiktlig överdosering med dödlig utgång har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anemiläkemedel, trevärt järn, perorala preparat, järnoxidpoly maltoskomplex.

ATC-kod: B03AB05

#### Verkningsmekanism

I järnpoly maltoskomplexet omges den polynukleära järn(III)hydroksidkärnans atomer med icke-kovalenta bindningar av en mängd polymaltosmolekyler och dess medelmolekylvikt är cirka 50 kDa. Den polynukleära järnkärnans struktur i järnpoly maltoskomplexet påminner om det fysiologiska järnlagringsproteinet ferritin. Järnpoly maltoskomplexet är stabilt och frisätter inte stora mängder järn under fysiologiska förhållanden. På grund av sin storlek är järnpoly maltoskomplexets diffusion genom cellmembranen cirka 40 gånger mindre än de flesta vattenlösliga järn(II)salternas vilka förekommer i vattenlösning som hexa-aqua järn(II)jonkomplex. Järnet i järnpoly maltoskomplexet absorberas från tarmen genom en aktiv mekanism.

#### Farmakodynamisk effekt

Det absorberade järnet binds till transferrin och används antingen för hemoglobinsyntes i benmärgen eller lagras huvudsakligen i levern där det är bundet till ferritin.

Information om läkemedlets farmakodynamiska interaktioner, se avsnitt 4.5.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Maltofers effekt vid normalisering av hemoglobinvärdena och kompletteringen av järndepåerna har visats i flera randomiserade och kontrollerade kliniska prövningar med placebo eller jämförelseläkemedel hos vuxna och barn vars järnvärden varierade. I dessa prövningar deltog över 3 800 personer och av dessa fick 2 300 Maltofer.



### Vuxna och äldre

I två placebokontrollerade prövningar av vilka de vuxna som deltog hade järnbrist men inte anemi, höjde Maltofer (200 mg järn/dygn) signifikant hemoglobinvärderna under en 8 veckors behandlingstid och serumferritinkoncentrationen under en 6 månaders behandlingstid.

I de jämförelseläkemedelskontrollerade prövningarna, i vilka över 300 vuxna patienter som fått behandling med Maltofer deltog, höjde Maltofer (100 – 200 mg järn/dygn) signifikant hemoglobinvärdet. Resultaten var liknande dem efter en 3 veckors till 6 månaders behandling med ferrosulfat eller ferrofumarat.

Maltofers effekt har visat sig öka på ett dosberoende sätt. Flera patienter uppnådde normala hemoglobinvärden efter att ha fått 200 mg järn i form av Maltofer jämfört med en dos på 100 mg. Även den tid det tog för hemoglobinvärdet att normaliseras var desto kortare ju högre dosering som användes.

Det har visat sig att Maltofer tolereras väl och det ger färre biverkningar (framförallt i magtarmkanalen) än konventionella järnpreparat.

### *Kliniska placebokontrollerade prövningar hos vuxna*

I randomiserade, blindade prövningar randomiserades 46 blodgivare, vars hemoglobinvärden var normala ( $\geq 135$  g/l) och järndepåerna antingen normala (serumferritin 50 – 150 ng/ml; n = 23) eller knappa (serumferritin < 20 ng/ml; n = 23), att få Maltofer-tuggetabletter (100 mg järn två gånger dagligen i samband med måltid) eller motsvarande placebo i sammanlagt 8 veckor. Hos de försökspersoner som led av järnbrist (n = 11) som fick Maltofer konstaterades en signifikant höjning av hemoglobinvärdet (från 143 g/l till 150 g/l; p = 0,03) och ökning av kroppens järndepåer (serumferritinvärdet steg från 16,2 ng/ml till 43,2 ng/ml; p = 0,002) jämfört med de försökspersoner som fick placebo (n = 12). Maltofer (n = 11) och placebo (n = 12) påverkade inte på ett signifikant sätt de försökspersoner vars järndepåer vara normala. Maltofer-tuggetabletter tolererades väl och inga symtom i magtarmkanalen rapporterades.

I en 6 veckors dubbelblind, randomiserad prövning fick 48 manliga försökspersoner som hade järnbrist (definierades som serumferritinvärde  $\leq 30$  ng/ml) randomiserades att få antingen Maltofer-tabletter (200 mg järn/dygn), mikrokapslat ferrosulfat (180 mg järn/dygn) eller placebo i samband med måltid och 50 mg askorbinsyra. Av försökspersonerna slutförde 45 den 6 månader långa utvärderingen (n = 15 i varje grupp). Vid sex månader hade Maltofer-behandlingen höjt hemoglobinvärdet (+3,3 g/l; p < 0,05 jämfört med placebo). I Maltofer-gruppen hade serumferritinvärdet stigit till 27,4 ng/ml (p < 0,05 jämfört med placebo). Maltofer-tabletterna tolererades väl och orsakade färre symtom i magtarmkanalen än konventionella ferrosulfat-preparat.

### *Kontrollerade kortvariga prövningar med jämförelsepreparat (tid < 12 veckor)*

I en dubbelblind prövning som utfördes med dubbelplacebo-teknik randomiserades 121 vuxna, som hade järnbristanemi (hemoglobinvärdet definierades till 85 – 120 g/l, röda blodkropparnas genomsnittliga hemoglobinmängd till (MCH) < 28 pg och/eller till genomsnittlig hemoglobinkoncentration < 33 g/dl), att antingen få Maltofer-tabletter (100 mg järn två gånger dagligen i samband med måltid; n = 60) eller normal dos ferrosulfat (60 mg järn tre gånger dagligen 30 minuter före måltid; n = 61) i 9 veckor. Gruppen enligt prövningsplanen (n = 80) hade det genomsnittliga hemoglobinvärdet efter 3 veckor stigit signifikant i Maltofer-gruppen från 107,4 g/l till 113,4 g/l (p = 0,01). Det genomsnittliga hemoglobinvärdet hos Maltofer-gruppens försökspersoner var vid nionde veckan 120,3 g/l (p < 0,05 jämfört med situationen vid vecka 3). I gruppen med vårdavsikt (n = 52 i båda grupperna) hade hemoglobinvärdet efter 9 veckor stigit signifikant i Maltofer-gruppen från 108,9 g/l till 121,1 g/l (p = 0,0001). Den vanligaste Maltofer behandlingsrelaterade biverkningen var diarré (n = 5).

### *Placebokontrollerade, $\geq 12$ veckors prövningar*

En öppen, randomiserad, parallellgruppsprövning som utfördes vid en prövningsklinik jämfördes en behandling utförd med Maltofer-droppar eller ferrosulfatsirap (100 mg järn två gånger dagligen i 12 veckor) hos 143 anemiska blodgivare (hemoglobin < 136 g/l hos män och < 120 g/l hos kvinnor; serumferritin < 20 ng/ml). Hemoglobinvärdet, de röda blodkropparnas medelvolym (MCV) och den

genomsnittliga hemoglobinmängden (MCH) ökade på samma sätt i båda grupperna. I Maltofer-gruppen steg serumferritinvärdet med 2,6 ng/ml. Symtom i magtarmkanalen var den vanligaste biverkningen och i Maltofer-gruppen var de signifikant färre (44,7 % i gruppen som fick ferrosulfat jämfört med 8,6 – 17,5 % i Maltofer-gruppen;  $p < 0,0001$ ).

Två doser Maltofer-tuggtabletter (100 mg järn två gånger dagligen) jämfördes med ferrosulfat (60 mg två gånger dagligen) i en 12-veckors randomiserade prövning. I prövningen deltog 145 blodgivare som hade järnbristanemi (hemoglobin  $< 133$  g/l hos män och  $< 116$  g/l hos kvinnor). Maltofer-tabletterna togs i samband med måltid (frukost och middag) och ferrosulfat under fasta. Sammanlagt 15 patienter skrevs ut ur prövningen på grund av att prövningsplanen inte följdes. Vad gäller normaliseringen av hemoglobinvärdet visade sig en daglig järndos Maltofer på 200 mg (100 mg två gånger dagligen) vara effektivare än en järndos Maltofer på 100 mg (en gång per dag). Då tolvveckorsperioden avslutades hade hemoglobinvärdena normaliserats hos nästan 80 % av patienterna som fick Maltofer 200 mg järn/dygn ( $n = 45$ ) och hos 50 % av patienterna som fick Maltofer 100 mg järn/dygn ( $n = 40$ ). I båda Maltofer-grupperna förekom illamående och kräkningar och mellan grupperna fanns inga skillnader. Ingen av Maltofer-gruppens patienter avbröt behandlingen i förtid på grund av dessa biverkningar medan däremot 24 % av ferrosulfat-gruppens patienter avbröt behandling på grund av illamående och kräkningar.

#### Prövningar hos ungdomar

I placebokontrollerade prövningar i vilka 120 unga i åldern 15 – 18 år deltog visade sig Maltofer förbättra de ungdomars järnvärden som hade järnbrist (med eller utan anemi). Försökspersonerna delades in i fyra grupper, 30 försökspersoner i varje grupp: placebo som kontroll, järntillägg som kontroll, järnbrist (transferrinsaturering (TSAT)  $< 16$  %; hemoglobin  $\geq 115$  g/l hos pojkar och  $\geq 105$  g/l hos flickor), järnbrist och anemi (hemoglobin  $< 105$  g/l). I de tre aktiva behandlingsgrupperna fick försökspersonerna Maltofer 100 mg järn/dygn som tabletter 6 dagar i veckan i 8 månader. Då prövningen avslutats förbättrades järnvärdena i alla tre behandlingsgrupper och järnbrist och anemi förbättrades märkbart jämfört med placebo-gruppen. Biverkningar i magtarmkanalen rapporterades inte.

#### Gravida och ammande kvinnor

Maltofers effekt och säkerhet stöds av en randomiserad, kontrollerad öppen prövning i vilken 80 gravida kvinnor hade järnbristanemi (hemoglobin  $\leq 105$  g/l, serumferritin  $\leq 15$  ng/ml). Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 att få Maltofer ( $n = 39$ ) eller ferrosulfat ( $n = 41$ ). I båda grupperna fick patienterna 100 mg järn två gånger dagligen i samband med måltid eller efter måltiden i 90 dagar. Hemoglobinvärdena förbättrades i Maltofer-gruppen från  $96,4 \pm 8,9$  g/l till  $103,0 \pm 7,0$  g/l vid 30 dagar,  $110,5 \pm 7,5$  g/l vid 60 dagar och  $118,9 \pm 5,3$  g/l vid 90 dagar. Serumferritinvärdet vid 90 dagar i Maltofer-gruppen var  $17,9 \pm 3,9$  ng/ml. Biverkningarna var betydligt mindre vanliga i Maltofer-gruppen än i den grupp som fick ferrosulfat och dessa förekom hos 12 patienter (29,3 %) respektive 22 patienter (56,4 %) ( $p = 0,015$ ). Patienterna i Maltofer-gruppen var betydligt bättre involverade i behandlingen. Antalet tabletter/förpackningar som returnerades i Maltofer-gruppen var vid 90 dagar betydligt färre än antalet tabletter i den grupp som fick ferrosulfat (1,53 jämfört med  $2,97 \pm 0,015$ ).

I en kontrollerad prövning, där Maltofer jämfördes med en obehandlad kontrollgrupp deltog 50 friska ammande mödrar som inte hade anemi eller mjölkproduktionsproblem och vars blodvärden var normala och serumferritinvärdena var över 30 ng/ml. I denna prövning utvärderades Maltofers effekt och säkerhet hos ammande mödrar och deras barn. I prövningen fick 25 kvinnor Maltofer-tuggtabletter (100 mg järn/dygn) i 3 månader medan de återstående 25 kvinnorna inte fick några järnläkemedel alls. För de mödrar som fick behandling med Maltofer steg det genomsnittliga hemoglobinvärdet från utgångsvärdet  $111 \pm 0,41$  g/l till  $124 \pm 0,56$  g/l och serumferritinvärdet från  $44,53 \pm 1,12$  till  $67,55 \pm 1,2$  ng/ml ( $p < 0,001$  för alla parametrar) vid 3 månader. För de obehandlade mödrarna sjönk det genomsnittliga hemoglobinvärdet från  $111,5 \pm 0,35$  g/l till  $91,1 \pm 0,38$  g/l och serumferritinvärdet från  $44,95 \pm 1,69$  till  $19,03 \pm 1,54$  ng/ml ( $p < 0,001$  för alla parametrar). Efter 3 månader sågs samma trend hos de barn som ammadess eftersom en betydande sänkning av både barnens hemoglobinvärden (från utgångsvärdet  $167,1 \pm 0,45$  g/l till  $125,9 \pm 0,59$  g/l) och serumferritinvärden (från  $151,5 \pm 1,51$  ng/ml till  $95,99 \pm 1,44$  ng/ml) konstaterades då modern inte fick järnläkemedel

( $p < 0,001$  för alla parametrar). För de mödrar som fått behandling med Maltofer konstaterades en signifikant ökning ( $p < 0,001$ ) i modersmjölkens järnhalt (från  $12,3 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$  till  $20,4 \pm 0,26 \mu\text{mol/l}$ ) och laktoferrinkoncentrationen (från  $3,75 \pm 0,05 \text{ g/l}$  till  $3,96 \pm 0,03 \text{ g/l}$ ). De nyfödda, vars mödrar fått behandling med Maltofer, hade normala hemoglobinvärden och järnvärden efter 3 månaders behandling. Behandlingen med Maltofer rapporterades inte orsaka några betydande biverkningar hos de ammande mödrarna eller deras barn.

Dessa resultat stöds även av en annan prövning där de ammande mödrarna hade en mild järnbristanemi 7 – 12 veckor efter förlossningen. Sju kvinnor fick Maltofer-droppar med dosen 300 mg järn per dag och dosen halverades efter att behandlingen pågått i 2,5 – 3 månader. Dessutom gavs 14 ammande mödrar kombinationen Maltofer och folsyra (Maltofer Fol) i tablettform. Efter att behandlingen pågått i 3,5 – 4 månader hade mödrarnas hematologiska parametrar stigit till normala värden (t.ex. hemoglobinvärdet steg från  $91 \pm 2,1 \text{ g/l}$  till  $121 \pm 1,6 \text{ g/l}$  och serumferritinvärdet från  $6 (2-12) \text{ ng/ml}$  till  $34 (28-61) \text{ ng/ml}$ ) och de uppmätta järn- och laktoferrinkoncentrationerna var förhöjda. Även de ammade barnens röda blodkroppsindeks förbättrades och hemoglobinvärdena hade stigit från utgångsvärdet från  $114,1 \pm 1,8 \text{ g/l}$  till  $124,3 \pm 2,9 \text{ g/l}$  vid prövningens avslutande. Behandlingen med Maltofer tolererades väl.

### Pediatrisk population

I en dubbelblind, kontrollerad prövning jämfördes Maltofer-dropparnas effekt, tolerabilitet och behandlingsfölsamhet med ferrosulfatdroppar. Barn från sex månader till två års ålder, som diagnostiserats med järnbristanemi (hemoglobinvärde  $80 - 110 \text{ g/l}$ ;  $\text{MCV} \leq 70 \text{ fl}$ , serumjärn  $\leq 30$  mikrog/dl, total järnbindningskapacitet  $< 470$  mikrog/dl,  $\text{TSAT} \leq 15 \%$ , serumferritin  $< 7 \text{ ng/ml}$ ), gavs antingen Maltofer ( $n = 50$ ) eller ferrosulfat ( $n = 50$ ) i doser på 5 mg järn per kg kroppsvikt en gång dagligen tidigt på morgonen. Av de hundra barn som togs med i prövningen uteslöts 11 från prövningen och resultaten utvärderades från de återstående 89 patienternas uppgifter (Maltofer-gruppen 45). Då behandlingen med Maltofer hade pågått i 12 veckor hade hemoglobinvärdena stigit från  $101,3 \pm 8,9 \text{ g/l}$  till  $118,9 \pm 5,8 \text{ g/l}$  och serumferritinkoncentrationen från  $18,73 \pm 3,32 \text{ ng/ml}$  till  $46,38 \pm 3,34 \text{ ng/ml}$ . Den vanligast biverkningen av behandlingen var förstoppning som förekom hos 40 % av de barn som behandlades med Maltofer och 61 % av de barn som fick behandling med ferrosulfat. I gruppen som behandlades med Maltofer var acceptansen, fölsamheten och tolerabiliteten större än i den grupp som fick ferrosulfat. Sammandrag av resultaten visas i tabell 2:

Tabell 2 Effektparametrar före 12 veckors behandling med Maltofer eller ferrosulfat och efteråt hos barn, som har järnbristanemi

	Maltofer-gruppen (n = 45)		Ferrosulfatgruppen (n = 44)	
	Utgångsläge	Vecka 12	Utgångsläge	Vecka 12
Hb (g/l)	$101,3 \pm 8,9$	$118,9 \pm 5,8$	$101,6 \pm 6,5$	$106,9 \pm 7,5$
MCV (fl)	$64,13 \pm 10,80$	$78,68 \pm 12,67$	$63,12 \pm 11,89$	$69,21 \pm 8,76$
Serumjärn (mikrog/dl)	$25,28 \pm 9,67$	$45,34 \pm 12,38$	$24,91 \pm 8,69$	$35,34 \pm 10,78$
Serumferritin (ng/ml)	$18,73 \pm 3,32$	$46,38 \pm 3,34$	$18,29 \pm 2,78$	$36,56 \pm 6,37$
Transferrin (mg/dl)	$215,73 \pm 30,48$	$216,38 \pm 22,34$	$218,29 \pm 19,78$	$219,56 \pm 12,37$
Transferrinsaturering (%)	$10,80 \pm 3,20$	$15,33 \pm 3,45$	$10,20 \pm 4,12$	$16,01 \pm 2,41$

Anmärkningar: Hb = hemoglobin; mikrog = mikrogram; MCV = röda blodkroppars medelvolym.

Effekten av Maltofer och ferrosulfattillsats på hematologiska parametrar utvärderas i en 6 veckor lång randomiserad, klinisk jämförande prövning hos 37 barn (ålder från 8 månader till 14 år, 22 pojkar och 15 flickor), som hade järnbristanemi (hemoglobin  $< 115 \text{ g/l}$ , hematokrit  $< 35 \%$ ,  $\text{MCV} < 75 \text{ fl}$ , ferritin  $< 20 \text{ ng/ml}$ ). Barnen randomiserades att få 6 mg järn per kg kroppsvikt antingen som Maltofer-sirap ( $n = 17$ ) eller som ferrosulfat ( $n = 20$ ) i 3 månader varefter behandlingen fortsatte ännu i 3 månader med dosen 3 mg järn per kg kroppsvikt per dag. Under behandlingsperioden på sex månader ökade de genomsnittliga hemoglobinvärdena i Maltofer-gruppen från  $100 \pm 6 \text{ g/l}$  till  $116 \pm 7 \text{ g/l}$ , medan däremot serumferritinvärdena sjönk från  $22,6 \pm 24,3 \text{ ng/ml}$  till  $11,8 \pm 7,8 \text{ ng/ml}$ .

Behandlingens effekt, tolerabilitet och tolerans med Maltofer-sirap (n = 52), jämfördes med ferroglycinsulfatsirap (n = 51) i en öppen randomiserad prövning i vilken deltog 103 över 6 månader gamla barn som hade järnbristanemi. Patienterna fick 5 mg per kg kroppsvikt per dygn i 4 månader. I Maltofer-gruppen hade barnens hemoglobinvärden ökat från utgångsläget i genomsnitt  $12 \pm 9$  g/l vid 1 månad och  $23 \pm 13$  g/l vid 4 månader (i båda var  $p = 0,001$  jämfört med utgångslägena). I Maltofer-gruppen rapporterade 26,9 % av barnen och i kontrollgruppen 50,9 % av barnen biverkningar i magtarmkanalen ( $p = 0,012$ ). Vid månaderna 1 och 4 accepterade barnen i Maltofer-gruppen behandlingen och samtyckte betydligt bättre till den än barnen i kontrollgruppen.

Effekt och säkerhet i prevention av anemi utvärderades i en öppen prövning där 6 – 8 månaders behandling med Maltofer-droppar jämfördes med ferroglukonatsirap på 105 friska barn som vid inskrivningen till prövningen var 4 – 6 månader gamla. Patienterna randomiserades att få antingen Maltofer (n = 52) eller ferroglukonat (n = 53) med en dos på 7,5 mg järn/dygn i åldern 4 – 6 månader och 15,0 mg järn/dygn i åldern på 6 – 12 månader. Maltofer förebyggde effektivt spädbarns järnbristanemi. Det fanns 19,2 % barn (5,7 % i kontrollgruppen,  $p < 0,04$ ) vars hemoglobinvärde var  $< 110$  g/l och det genomsnittliga hemoglobinvärdet var  $116,8 \pm 1,1$  g/l i ett års ålder (i kontrollgruppen  $120,4 \pm 0,9$  g/l,  $p = 0,014$ ). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan grupperna vid 12 månader för serumjärn, serumferritin, röda blodkroppars medelvolymer, röda blodkroppars genomsnittliga hemoglobinmängd, fördelning av röda blodkroppar, hematokrit och transferrin. Biverkningar i magtarmkanalen förekom i Maltofer-gruppen hos 25 % och i ferroglukonatgruppen hos 47 % ( $p = 0,025$ ).

Effekten av Maltofer undersöktes även hos 68 prematurer (födda vid  $\leq 32$  graviditetsveckan). Försökspersonerna fick Maltofer i en dos på 5 mg järn per kg kroppsvikt per dag antingen från 2 veckors (n = 32) eller 4 veckors (n = 36) ålder. De hematologiska parametrarna och järnvärdena mättes i 2, 4 och 8 veckors ålder. Som förväntat uppvisade båda grupperna en gradvis minskning av järnvärdena men järnmedicineringen som inleddes vid 2 veckors ålder visade sig vara betydligt effektivare än den som inleddes vid 4 veckors ålder ( $p < 0,05$  för alla parametrar). Tidig inledande behandling innebär inte en ökning av risken för sjuklighet associerat med prematurer.

Effekten av Maltofer administrerat samtidigt med föda utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, jämförande klinisk multicenterprövning på 113 spädbarn och små barn (ålder från 6 månader till 4 år; av försökspersonerna var 61 % under 2 år), som hade järnbristanemi (hemoglobin  $< 110$  g/l). Behandlingen var 2,5 mg järn per kg kroppsvikt per dag och den gavs som Maltofer-droppar antingen i samband med måltid (grupp A, n = 60) eller mellan måltiderna (1 timme före vilken som helst måltid eller 2 timmar efter den, grupp B, n = 53) i 90 dagar. Det uppskattade kliniska symtomen var trötthet, apati, aptitlöshet och irritation och alla symptom graderades (0 = inga symptom, 1 = måttliga, 2 = kraftiga). Totala antalet poäng (0–8) erhöles genom att räkna de symptomatiska poängen tillsammans. Analysen av effekten baserades på uppgifter från de 93 patienter som deltog i prövningen under hela observationstiden. De av läkaren bestämda sammanlagda poängen sjönk signifikant i båda grupperna: I gruppen som fick Maltofer i samband med måltiden (grupp A) sjönk medelvärdet från 2,70 till 0,74 och de som fick Maltofer mellan måltiderna (grupp B) gick från 2,67 till 0,98. Hemoglobinvärdena steg från 98,4 g/l till 111,9 g/l i gruppen som fick Maltofer i samband med måltiden i 90 dagar och i den andra gruppen från 98,5 g/l till 111,0 g/l (båda gruppernas  $p < 0,05$ ). Denna prövning visar att intag av Maltofer i samband med måltiden inte försämrar dess effekt. Detta är särskilt viktigt för barn eftersom samtidigt intag av föda underlättar medicineringen och förbättrar följsamheten. Tolerabiliteten ansågs vara på en tillfredsställande nivå i båda grupperna då tre biverkningar noterades i grupp A och i grupp B fyra biverkningar. Alla biverkningar var symptom i magtarmkanalen (huvudsakligen diarré).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Järnet som finns i det verksamma ämnet järn(III)hydroxidpolymaltoskomplex är inte i magtarmkanalen som fritt järn och det absorberas inte av kroppen genom diffusion såsom järn(II)salter. Järnet som finns i järnpolymaltoskomplexet absorberas genom en reglerad mekanism vilket förhindrar överdriven absorption av järn vid överdosering av Maltofer.

Ökningarna i serumjärnnivåerna efter dosering är inte proportionella till hemoglobinbindningens total mätbara järnabsorption. Prövningar utförda med det radiomärkta järnpolymaltoskomplexet har visat att det finns en tydlig korrelation mellan det procentuella röda blodkroppssintaget (bindning vid hemoglobin) och den totala absorptionen i kroppen. Järnet som ingår i järnpolymaltoskomplexet absorberas bäst från tolvfingertarmen och tunntarmen. Liksom andra orala järnpreparat minskade den relativa absorptionen av järn från järnpolymaltoskomplexet, mätt som hemoglobinbindning, med ökande järndoser. Det förekom också en korrelation mellan graden av järnbrist (serumferritinvärden) och den relativa mängd järn som absorberas (ju allvarligare järnbrist desto större den relativa absorptionen). Till skillnad från järnsalterna fann man inte att föda påverkar den biologiska biotillgängliga andelen av järnet som finns i järnpolymaltoskomplexet i icke-kliniska och kliniska prövningar. En klinisk prövning visade att det biologiskt biotillgängliga järnet i järnpolymaltoskomplexet ökade signifikant, medan andra prövningar visade att samtidigt intag av föda hade en positiv men inte en kliniskt signifikant effekt.

#### Distribution

Järn som absorberas från magtarmkanalen överförs i blodet och binds omedelbart vid transferrinet. Det transferrinbundna järnet fördelas till de ställen där det behövs eller lagras i organ som levern och mjälten.

Distributionen av järnet i järnpolymaltoskomplexet efter absorption har visats i prövningar där dubbelisotopteknik användes ( $^{55}\text{Fe}$  och  $^{59}\text{Fe}$ ).

#### Metabolism

Största delen av järnet binds till det syrebärande proteinet, hemoglobin, under erytropoiesen i benmärgen eller lagras som ferritin. Järnet som finns i de röda blodkropparna återvinns i slutet av dess livscykel. Polymaltosens nedbrytningsprodukter (maltos och glukonat) omvandlas till glukos som utnyttjas i den intermediära metabolismen.

#### Eliminering

Oabsorberat järn utsöndras med avföringen.

#### Farmakokinetiska specialgrupper

Ingen information tillgänglig.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Resultat från konventionella prövningar gällande toxicitet, gentoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet orsakade av engångsdoser och upprepad exponering, visar ingen speciell fara för människan.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa  
Kakao  
Natriumcyklamat  
Polyetylen glykol 6000  
Talk  
Vanillin  
Dextrater  
Chokladessens

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid 15 – 25 °C. Förvara blisterförpackningen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10, 50 och 100 tuggtabletter förpackade i aluminiumblister som vardera innehåller 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **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

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

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10828

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

Datum för det första godkännandet: 18. 11. 1992

Datum för den senaste förnyelsen: 9. 3. 2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.04.2021