

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spartofer 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raudanpuutostilat.

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

Akuutin tai kroonisen verenhukan aiheuttama anemia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

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

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

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

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

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

Antotapa

Kapselit tulee niellä pureskelematta ja riittävän vesimäärän kanssa.

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

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

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

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

Erityisryhmät

Äkkäät potilaat

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

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Esofagusstriktuura.
- Hemokromatoosi, krooninen 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 varotoimet

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

hammaslääkäri voi valkaista hampaat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rautavalmisteen anto laskimonsisäisesti

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

Seuraavat yhdistelmät saattavat vaatia annoksen muuttamista:

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

Fluorokinolonit

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

Metyylidopa (L-muoto)

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

Kilpirauhashormonit

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

Tetrasykliinit

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

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

Penisillamiini

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

Bisfosfonaatit

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

Levodopa

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

Tulehduskipuläkkeet (NSAID)

Rautasuolojen ja tulehduskipuläkkeiden yhteiskäyttö saattaa lisätä ruoansulatuskanavan limakalvojen ärsytystä.

Antasidit

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

Protonipumpun estäjät

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

Kalsium

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

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

Muuta

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

Guajakkitesti saattaa antaa väärän positiivisen tuloksen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys

Spartofer on erityisesti tarkoitettu käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä Spartofer-valmisteen käytön yhteydessä:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

Yliannostuksen hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ferroglysiinisulfaatti, ATC-koodi: B03AA01

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

Vaikutusmekanismi

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

Raudan jakaantuminen ja kulkeutuminen soluihin vaatii useiden aineiden läsnäoloa, eikä rauta koskaan kulkeudu yksinään. Ensin rauta sitoutuu ferrimuotoisena solunsisäiseen kuljetusmolekyylin, 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 jooleva 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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Hyötyosuus

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Fe²⁺ suolat:

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

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

Krooninen toksisuus

Erityisiä tutkimuksia Fe²⁺ kroonisesta toksisuudesta eläimillä ei ole raportoitu.

Mutageenisuus

Vapaa Fe²⁺ on mutageeninen, varsinkin hapen läsnä ollessa.

Karsinogeenisuus

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

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittävässä perustutkimuksessa 51 uros- ja naarasrotalle annettiin 3-30 mg Fe/kg/paino kolmesti viikossa; uroksille 4 viikkoa ja naaraille viikkoa ennen parittelua. Tällä ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen, parittelusuoritukseen, tiineyden alkamismääriin, sikiöiden liikkuvuuteen tai alkoiden alkuvaiheen kehitykseen.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Kapselin kansiosa:

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

Kapselin pohjaosa:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
PL 164
01511 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24329

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spartofer 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 567,7 mg järn(II)glycinsulfatpentahydrat vilket motsvarar 100 mg Fe²⁺.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Hård gelatinkapsel som innehåller enterogranulat. Kapselns överdel är ogenomskinlig/chokladbrun och underdel ogenomskinlig/orange. Kapselstorleken är nr 0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Järnbristtillstånd.

Järnbristanemi särskilt under graviditet och amning, under barndomen och i samband med kost som innehåller för litet järn.

Anemi förorsakad av akut eller kronisk blodförlust.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För alla åldersgrupper, kroppsvikter och dosgrupper ska doseringen anpassas för att passa patientens behov och svaret på de kliniska variablerna (t.ex. hemoglobin, ferritin och transferrin) ska övervakas.

En dygnsdos på 5 mg Fe²⁺/kg kroppsvikt får inte överskridas (se avsnitt 4.9).

Barn över 6 år (kroppsvikt minst 20 kg), ungdomar och vuxna

Kroppsvikt (kg)	Engångsdos (kaps.)	Doseringsfrekvens	Fe ²⁺ totaldos (mg)
≥ 20	1	1 gång per dag	100

Ungdomar över 15 år (kroppsvikt minst 50 kg) och vuxna

Hos ungdomar över 15 år och vuxna med svår järnbrist rekommenderas följande dosering i början av behandlingen:

Kroppsvikt (kg)	Engångsdos (kaps.)	Doseringsfrekvens	Fe ²⁺ totaldos (mg)
50 - < 60	1	2 gånger per dag	200
≥ 60	1	2–3 gånger per dag	200–300

Administreringssätt

Kapslarna ska sväljas utan att tuggas med en tillräcklig mängd vatten.

Kapslarna ska tas med tillräckligt intervall från måltider (t.ex. på fastande mage på morgonen eller mellan två huvudmål), eftersom innehållsämnena i maten kan minska absorptionen.

Om det visar sig vara svårt att svälja kapseln, kan kapselhöljet försiktigt öppnas och granulatet tömmas t.ex. över en sked. Granulatet intas sedan utan att tuggas med en riklig mängd vatten.

Behandlingslängden bestäms efter resultaten från uppföljande laboratorieundersökningar. Behandlingen kan fortsätta så länge som nödvändigt för att fylla på kroppens järndepåer.

Behandlingslängden beror på svårighetsgraden på järnbristen, men vanligtvis krävs 10–20 veckors behandling eller till och med längre beroende på underliggande faktorer. Behandlingslängden för att förhindra järnbrist varierar beroende på situationen (graviditet, blodgivning, kronisk hemodialys och planerad blodtransfusion).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Det finns inga kliniska data om behov av dosjustering hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Det finns inga kliniska data om behov av dosjustering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Spartofer är kontraindicerat hos barn under 6 år (se avsnitt 4.3).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Esofagusstriktur.
- Hemokromatos, kronisk hemolys med tecken på ackumulering av järn.
- Sideroblastisk anemi, blyanemi, talassemi och former av anemi som är sekundära till andra hemoglobinopatier.
- Upprepade blodtransfusioner.
- Barn under 6 år.
- Barn från 6 år som väger mindre än 20 kg.

4.4 Varningar och försiktighet

- Patienter med gastrointestinala sjukdomar som inflammatorisk tarmsjukdom, intestinal striktur, divertikulit, gastrit eller gastrointestinala sår ska behandlas med försiktighet med Spartofer.
- Vuxna med allvarlig och kronisk njursjukdom ska behandlas med försiktighet och järn bör ges intravenöst. Om patienten inte behandlas med hemodialys kan 1–3 månaders oral behandling prövas som ett alternativ.
- Barn och ungdomar med kronisk njursjukdom bör behandlas med försiktighet och järn bör ges oralt. Hos barn eller ungdomar som behandlas med hemodialys kan intravenös behandling prövas som ett alternativ.
- Patienter med nedsatt leverfunktion samt alkoholister bör behandlas med försiktighet med Spartofer.
- Särskilt äldre patienter med blod- eller järnbrist av okänt ursprung måste undersökas noggrant för att ta reda på orsaken till anemin/källan till blödningen.
- Särskilt hos barn kan järnpreparat orsaka förgiftningar.

- Missfärgning av tänderna kan uppträda vid behandling med järn(II)glycinsulfat. Denna missfärgning kan antingen försvinna spontant efter behandlingen eller tas bort med blekande tandkräm eller genom blekning som utförs av tandläkare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Intravenös administrering av järnpreparat

Samtidig intravenös och oral administrering av järnpreparat kan medföra hypotension och till och med medvetandeförlust. Detta beror på den snabba frisättningen av järn på grund av mättnad av transferrinprotein. Samtidig användning rekommenderas inte.

Följande kombinationer kan kräva dosanpassning:

Järn hämmar absorptionen av många läkemedel genom kelatbildning. Spartofer ska inte tas samtidigt med de läkemedel som anges nedan och tidsintervallet mellan administrering av Spartofer och dessa läkemedel ska vara så långt som möjligt.

Fluorokinoloner

När järnpreparat administreras samtidigt med fluorokinoloner, är absorptionen av fluorokinoloner signifikant nedsatt. Absorptionen av norfloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin och ofloxacin hämmas med 30–90 % om dessa läkemedel tas tillsammans med järn. Fluorokinoloner ska tas antingen 2 timmar innan eller 4 timmar efter intag av järnpreparat.

Metyldopa (L-form)

När järn(II)glycinsulfat ges samtidigt eller 1 eller 2 timmar innan metyldopa, minskar biotillgängligheten av metyldopa med 83 %, 55 % respektive 42 %. Järnpreparatet och metyldopa ska ges med längsta möjliga tidsintervall.

Tyreoidhormoner

Vid samtidig administrering av järn och tyroxin hämmas absorptionen och därmed även effekten av tyroxin. Preparaten ska ges med minst 2 timmars tidsintervall.

Tetracykliner

Vid samtidig oral administrering av järn och tetracykliner (t.ex. doxycylin) hämmas både absorptionen av järn och absorptionen av tetracykliner.

Samtidig användning av doxycylin och järn(II)glycinsulfat ska undvikas. Intervallet mellan administrering av tetracykliner (bortsett från doxycylin) och järn(II)glycinsulfat ska vara minst 3 timmar.

Penicillamin

Penicillamin kan bilda kelater med järn, varvid absorptionen av penicillamin minskar. Penicillamin ska administreras minst 2 timmar före järnpreparat.

Bisfosfonater

Läkemedel innehållande järn bildar komplex med bisfosfonater *in vitro*. När järnsalter administreras samtidigt med bisfosfonater kan absorptionen av bisfosfonater minska. Tidsintervallet mellan administrering av dessa läkemedel ska vara minst 2 timmar.

Levodopa

Vid samtidig administrering av järnsulfat och levodopa till friska försökspersoner minskar biotillgängligheten av levodopa med 50 %. Även biotillgängligheten av karbidopa minskar (75 %). Dessa läkemedel ska ges med längsta möjliga tidsintervall.

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID)

Samtidig användning av järnsalter och NSAID kan öka den irriterande effekten på mag-tarmslemhinnan.

Antacida

Antacida innehållande oxider, hydroxider eller salter av magnesium, aluminium eller kalcium binder järnsalter. Tidsintervallet mellan administrering av antacida och järnpreparat ska vara så långt som möjligt, dock minst två timmar.

Protonpumpshämmare

Samtidig användning av protonpumpshämmare kan minska absorptionen av peroralt administrerat järn. Dosjustering eller byte till ett järnpreparat som ges intravenöst kan därför vara nödvändigt. Data från kliniska studier är inte tillgängliga.

Kalcium

Samtidigt intag järn och kalcium minskar absorptionen av järn. Järn(II)glycinsulfat ska inte tas samtidigt med föda eller dryck som innehåller kalcium.

Biotillgängligheten av järn(II)glycinsulfat kan minska om det tas samtidigt med ämnen som binder järn (såsom fosfater, fytater och oxalater) som finns i vegetabilisk föda, mjölk, kaffe och te. Intervallet mellan intag av ovan nämnda födoämnen och järn(II)glycinsulfat ska vara minst 2 timmar.

Övrigt

Vid oral administrering av järn kan en mörkfärgning av avföringen förekomma som kan väcka felaktig misstanke om gastrointestinala blödningar. Guajaktest kan ge ett falskt positivt resultat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning

Spartofer är avsett särskilt för användning under graviditet och amning.

Fertilitet

Det finns inga studiedata avseende fertilitet hos människa efter användning av järn(II)glycinsulfat.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Spartofer har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

I samband med behandling med Spartofer kan följande biverkningar förekomma:

Organsystem enligt MedDRA-klassificering	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Magbesvär, förstoppning, diarré, kräkningar, illamående, halsbränna, mörk avföring	Tandmissfärgning (se även avsnitt 4.4)	Buksmärta, smärta i övre delen av buken, gastrointestinala blödningar, missfärgning av tungan, missfärgning av munslemhinnan

Hud och subkutan vävnad		Överkänslighetsreaktioner i huden, t.ex. exantem, utslag och urtikaria	Anafylaktiska reaktioner
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på förgiftning kan uppträda vid doser om bara 20 mg Fe²⁺/kg kroppsvikt. Svåra förgiftningssymtom måste förväntas vid doser från 60 mg Fe²⁺/kg kroppsvikt och mer. Förgiftningar vid doser om 200–400 mg Fe²⁺/kg kroppsvikt leder till döden, om de lämnas obehandlade.

Hos barn kan en total dos på bara 400 mg Fe²⁺ vara livshotande.

Järnförgiftning uppvisar flera faser. Under den första fasen, ungefär 30 minuter till 5 timmar efter oral administrering, kan symtom som rastlöshet, magont, illamående, kräkning och diarré observeras. Avföringen uppvisar en tjärartad färg och kräkningarna kan innehålla blod. Chock, metabolisk acidosis och koma kan uppstå. Detta följs av en fas av synbar förbättring som kan vara i upp till 24 timmar. Detta kan leda till för tidig utskrivning av patienten, eftersom diarré, chock och acidosis kan återkomma. Död kan inträffa efter konvulsioner, Cheyne-Stokes andning, koma och lungödem.

Behandling av överdosering

Vid misstanke om järnförgiftning ska patienten föras till närmaste jourhavande sjukhus. Aktivt kol minskar inte absorptionen av järn. Magsköljning eller tarmsköljning ska övervägas beroende på situationen. Vid allvarlig förgiftning ges den specifika antidoten deferoxamin (Desferal) för att kela järn och påskynda eliminering (se produktresumén för ytterligare information).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Ferroglycinsulfat, ATC-kod: B03AA01

Den normala mängden järn i kroppen är 50 mg Fe²⁺/kg kroppsvikt hos män och 38 mg Fe²⁺/kg kroppsvikt hos kvinnor. Järnbrist kan ha flera olika orsaker, t.ex. blödning, otillräckligt intag av järn från kosten eller otillräcklig absorption av järn. Ferroglycinsulfatkomplex har en god biotillgänglighet och är effektivt vid behandling av järnbrist.

Verkningsmekanism

Järn binds huvudsakligen till aminosyror och transporteras till epitelceller i tunntarmens slemhinna (huvudsakligen i tolvfingertarmen, men även i tomtarmens mellersta del). Icke-hemjärn från födan omvandlas till ferrojärn (Fe²⁺) som tas lättare upp från tunntarmen, varefter det omedelbart oxideras

till ferrjärn (Fe^{3+}) som övergår till cellmetabolismen tillsammans med hemjärn. För att järnet ska kunna distribueras och passera in i cellerna krävs att flera ämnen är närvarande, och järnet passerar aldrig ensamt. Först binder järn i ferriform till en intracellulär transportmolekyl som transporterar det till cellernas mitokondrie, varefter resten av järnet distribueras till normala receptorer och transportproteiner, beroende på personens järnbehov: (1) till apoferritin, vilket resulterar i uppkomst av ferritin och (2) till apotransferrin, vilket resulterar i uppkomst av transferrin som transporterar järn i plasma. Mängden ferritin som redan finns i tarmslemhinnan påverkar mängden järn som absorberas eller kasseras från födan. Om allt apoferritin är bundet till ferritin, kommer den extra mängd järn som når bindningsställena att kasseras, återgå till tarmen och utsöndras i avföringen.

Farmakodynamisk effekt

Transport av syre

Merparten av järnet finns i hemoglobinet hem i de röda blodkropparna. Hemoglobinet uppgift är att transportera syre till cellerna. Järn är också ett viktigt byggmaterial vid bildandet av myoglobin i muskelcellerna.

Oxidation i cellerna

Järn fungerar också i viss utsträckning som ett ämne för att bygga upp cellulära oxidationsenzymer, t.ex. vid energiomsättningen av cytochromer i elektronernas transportkedja genom att överföra energi till en högenergiförening i cellen (ATP).

Behov under tillväxten

Järnbalans är nödvändigt under tillväxten. Efter födseln är barnets järndepåer i levern små. Under amning får barnet en viss mängd järn från bröstmjölken. Järn behövs för ständig tillväxt och för lagring inför fysiska förändringar under ungdomen, hos flickor särskilt då menstruationen startar. Hos kvinnor ökar behovet av järn avsevärt under graviditeten eftersom blodvolymen och antalet röda blodkroppar ökar. Järn behövs dessutom för att samla en järndepå hos fostret. Normal blödning under förlossningen leder också till en minskning av järndepåerna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Järn absorberas med hjälp av ett speciellt järntransportsystem i tolvfingertarmens och tunntarmens celler och passerar direkt till plasma eller lagras i tarmslemhinnans ferritin. Transkriptionsfaktorn för hematopoies (NF-E_2) reglerar absorptionen i tunntarmen enligt mängden som behövs för erytropoes.

Spartofer-kapslarna innehåller enterogranulat. Förekomsten och svårighetsgraden av slemhinneskador i magtarmkanalen beror på den lokala koncentrationen av fria järnjoner i målområdet. Kapselhöljet löses upp i magsäcken och pelletsen med den syrafasta drageringen når därefter i små mängder tolvfingertarmen, där pelletsen löses upp och frigör järnkomplexet. Höga lokala läkemedelskoncentrationer kan således undvikas och eventuella slemhinneskador minimeras.

Biotillgänglighet

Hos patienter med minskade järndepåer är den relativa biotillgängligheten 95 % i jämförelse med järnsulfat i vattenlösning. Detta motsvarar absorption av 15 % järn (Fe^{2+}) från en 100 mg kapsel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Fe^{2+} -salter:

Möss LD_{50} : 300–900 mg/kg efter en engångsdos.

Råttor LD_{50} : 300 mg → 2000 mg/kg efter en engångsdos.

Kronisk toxicitet

Särskilda studier gällande kronisk toxicitet för Fe^{2+} hos djur har inte rapporterats.

Mutagenicitet

Fritt Fe²⁺ är mutagent, särskilt i närvaro av syre.

Karcinogenicitet

Mutagena eller karcinogena effekter är osannolika då läkemedlet används kliniskt enligt instruktionerna.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

I en grundstudie avseende fertilitet och tidig embryonal utveckling fick 51 han- och honråttor 3–30 mg Fe/kg kroppsvikt tre gånger per vecka, hanarna 4 veckor och honorna 1 vecka före parning. Detta hade ingen effekt på fertilitet, parningsförmåga, antalet påbörjade dräktigheter, spermernas motilitet eller tidig embryonal utveckling.

Teratogenicitet: standardstudierna utfördes på råttor (1–18 mg Fe/kg/dag) och kaniner (3–30 mg Fe/kg/dag) under hela organogenesen. Vid höga doser förekom revbensförändringar hos råttor och skelettförändringar hos kaniner, men inga tecken på teratogenicitet.

I en studie där råttor gavs järn före och efter förlossningen vid en dos motsvarande 4–8 gånger maximal veckodos hos människa sågs inga biverkningar hos honan eller ungarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Askorbinsyra (E300)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer
Acetyltrietylcitrat
Talk
Natriumlaurilsulfat
Polysorbat 80
Renat vatten

Kapselns överdel:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Natriumlaurilsulfat

Kapselns underdel:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (polypropen/aluminium/papper): 30, 40, 50, 60 och 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Verman Ab
PB 164
01511 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24329

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.11.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 10.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.6.2022