

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Maltofer 2,5 mg/droppe, orala droppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En droppe av lösningen innehåller polymaltoskomplex (IPC) av järn(III)hydroxid motsvarande 2,5 mg järn(III).

1 ml droppar innehåller polymaltoskomplex (IPC) av järn(III)hydroxid motsvarande 50 mg järn(III).

1 ml av lösningen är lika med 20 droppar.

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros 2,5 mg/droppe (50 mg/ml), natriummetylparahydroxibensoat (E219) 0,1 mg/droppe (2,0 mg/ml), natriumpropylparahydroxibensoat (E217) 0,01 mg/droppe (0,22 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Orala droppar, lösning

Mörkbrun lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling och förebyggande av järnbrist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen och behandlingstiden beror på graden av järnbrist.

Behandling och förebyggande av järnbrist inklusive järnbristanemi:

	Dagligt järnbehov	Dosering
<i>Spädbarn</i> (2 kg – mindre än 15 kg)	2,5-5 mg järn per kg kroppsvikt	1-2 droppar per kg kroppsvikt dagligen
<i>Barn</i> (15 kg – 30 kg)	25-100 mg järn	10-40 droppar dagligen (0,5-2 ml dagligen)
<i>Barn</i> (>30 kg), <i>vuxna och gravida kvinnor</i>	50-300* mg järn	20-60 droppar dagligen (1-3 ml dagligen)

*Maltofer tuggtabletter ska användas när järnbehovet är mer än 150 mg dagligen (60 droppar) (t.ex. 2 tabletter motsvarar 200 mg järn).

Det rekommenderas att den dagliga dosen delas upp i separata doser om maximalt 20 droppar för att undvika räknefel.

Totalt antal droppar som ska administreras	Exempel på dosregim
30 droppar	15 droppar 2 gånger dagligen
40 droppar	20 droppar 2 gånger dagligen
50 droppar	15 droppar 2 gånger dagligen 20 droppar en gång dagligen
60 droppar	20 droppar 3 gånger dagligen
>60 droppar	Tuggtabletter ska användas

Administreringssätt

Den dagliga dosen kan delas upp i separata doser eller tas samtidigt. Mat och dryck påverkar inte hur väl kroppen tar upp järn från Maltofer. Maltofer kan tas utan mat eller tillsammans med måltider. Vi rekommenderar däremot att Maltofer droppar tas under eller direkt efter en måltid. Detta kan minska gastrointestinala biverkningar. Om Maltofer blandas med mat i flytande form kan det även förhindra att tänderna missfärgas.

Maltofer droppar kan blandas med frukt- och grönsaksjuice eller med barnmat eller flaskmat. Den svaga missfärgningen av blandningen påverkar varken smaken på juicer/barnmat eller effekten av Maltofer.

Flaskan måste hållas vinkelrätt för att säkerställa exakt dosering av Maltofer droppar. Dropparna ska flyta direkt. Om de inte gör det ska du knacka försiktigt på flaskan tills en droppe bildas. Skaka inte flaskan.

Särskilda populationer

Det finns antingen inga eller endast mycket begränsade data från kliniska studier tillgängliga om användning av Maltofer i patientpopulationer med anamnes eller tecken på betydande gastrointestinala störningar, nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, och hos äldre patienter. Med tanke på erfarenheterna av effekten och säkerheten för Maltofer efter godkännandet för försäljning finns det inga belägg för att säkerhets- och effektprofilen för Maltofer är annorlunda hos dessa patienter, och därför behövs inga speciella dosrekommendationer för dessa patientpopulationer.

4.3 Kontraindikationer

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

Järnöverskott, som till exempel hemokromatos, hemosideros.

Störningar i järnets utnyttjande, som till exempel anemi på grund av blyförgiftning, sidero-akrestisk anemi, talassemi.

Anemi som inte orsakas av järnbrist, som till exempel hemolytisk anemi eller megaloblastisk anemi på grund av vitamin B₁₂-brist.

4.4 Varningar och försiktighet

Under behandlingen med Maltofer kan det förekomma mörkfärgning av avföringen, men detta har ingen klinisk relevans.

Infektioner eller tumörer kan orsaka anemi. Eftersom järn endast kan tas upp efter korrigering av den primära sjukdomen, rekommenderas en bedömning av nytta/riskförhållandet.

Hjälpämnena natriummetylhydroxibensoat (E219) och natriumpropylhydroxibensoat (E217) kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda reaktioner).

Maltofer droppar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist. Sackaros kan vara skadligt för tänderna.

Detta läkemedel innehåller 5 mg natrium per ml (0,25 mg per droppe), motsvarande 0,25 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner mellan IPC och tetracyklin eller aluminiumhydroxid undersöktes i tre studier på människa (crossoverdesign, 22 patienter per studie). Ingen signifikant reduktion i absorptionen av tetracyklin observerades. Koncentrationen av plasmatetracyklin sjönk inte under den minsta hämmande koncentrationsnivå som krävs för bakteriestas. Järnabsorption från IPC reducerades inte med aluminiumhydroxid eller tetracyklin. IPC kan därför administreras samtidigt som tetracyklin eller andra fenolföreningar, liksom aluminiumhydroxid.

Studier på råttor med tetracyklin, aluminiumhydroxid, acetylsalicylat, sulfasalazin, kalciumkarbonat, kalciumacetat och kalciumfosfat i kombination med vitamin D3, bromazepam, magnesiumaspartat, D-penicillamin, metyldopa, paracetamol och auranofin har inte påvisat några interaktioner med IPC. Likaledes observerades inga interaktioner med livsmedelsbeståndsdelar som till exempel fytinsyra, oxalsyra, tannin, natriumalginat, kolin och kolinsalter, vitamin A, vitamin D3 och vitamin E, sojaolja och sojamjöl i *in vitro*-studier med IPC. Dessa resultat visar att IPC kan tas under eller omedelbart efter matintag.

Mjölk påverkar inte absorptionen av järn från Maltofer. Maltofer kan därför blandas med bröstmjölks eller komjölks.

Hemocult-testet (selektivt för Hb) för detektering av ockult blod påverkas inte och det finns därför inget behov av att avbryta behandlingen.

Samtidig administrering av parenteralt och oralt järn rekommenderas inte eftersom absorptionen av oralt järn skulle minskas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av Maltofer hos gravida kvinnor under första trimestern. Uppgifter om ett begränsat antal gravida kvinnor efter första trimestern visade inga negativa effekter av Maltofer på graviditeten eller på fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Maltofer kan användas under graviditet när det finns en styrkt risk för järnbrist.

Amning

Bröstmjölks innehåller naturligt järn bundet till laktoferrin. Det är inte känt hur mycket järn från komplexet som överförs till bröstmjölks. Maltofer kan användas vid amning när det finns risk för järnbrist.

Fertilitet

Studier av IPC hos djur uppvisade inga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga relevanta studier har genomförts. Det är emellertid osannolikt att Maltofer har någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Maltofer säkerhet och tolerabilitet har utvärderats i en metaanalys av 24 publikationer eller kliniska studierapporter som omfattar totalt 1 473 exponerade patienter.

De viktigaste biverkningarna som rapporterats i dessa studier inträffade i fyra organsystem (se tabell 1).

Missfärgad avföring är en välkänd biverkning av orala järnläkemedel, men detta anses inte ha någon klinisk relevans och är underrapporterat. Andra vanliga biverkningar var mag-tarmsjukdomar (illamående, förstoppning, diarré och buksmärtor).

Tabell 1 Biverkningar påvisade i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($< 1/1\ 000$)
Magtarmkanalen	Missfärgad avföring ⁽¹⁾	Diarré, illamående, buksmärtor ⁽²⁾ , förstoppning	Kräkningar ⁽³⁾ , missfärgning av tänder ⁽⁴⁾ , gastrit	
Hud och subkutan vävnad			Pruritus, utslag ^(5,6) , urticaria ⁽⁶⁾ , erytem ⁽⁶⁾	
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelspasmer ⁽⁷⁾ , myalgi

1 Missfärgad avföring rapporterades med mindre frekvens i metaanalysen, men är en välkänd läkemedelsrelaterad effekt av oral järnterapi i allmänhet. Den har därför placerats under rubriken mycket vanliga biverkningar.

2 Inkluderar: buksmärtor, dyspepsi, epigastriskt obehag, utspänd buk

3 Inkluderar: kräkningar, uppstötningar

4 Missfärgning av tänder rapporterades som en biverkning hos 0,1 % av patienterna och är en känd biverkning av orala järnläkemedel.

Missfärgning av tänder kan elimineras genom intensiv rengöring av tänderna eller undvikas genom att blanda den orala lösningen med flytande mat eller genom att använda ett sugrör.

5 Inkluderar: utslag, makulärt utslag, vesikulärt utslag

6 Händelser härrörande från spontan rapportering efter marknadsintroduktion, uppskattad förekomst $< 1/491$ patienter (övre gräns för 95 % konfidensintervall)

7 Inkluderar: ofrivillig muskelkontraktion, tremor

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering är förgiftning eller järnackumulering osannolikt med IPC på grund av dess låga toxicitet (d.v.s. hos möss eller råttor: dödlig dos, 50 % (LD_{50}) $> 2\ 000$ mg järn/kg kroppsvikt) och kontrollerade järnupptag (se avsnitt 5.3). Inga fall av oavsiktlig förgiftning med dödligt resultat har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: trevärt järn, perorala preparat, järnoxid-polymaltoskomplex, ATC-kod: B03AB05

Verkningsmekanism

I IPC omges den polynukleära järn(III)hydroxidkärnan ytligt av ett antal icke-kovalentbundna polymaltosmolekyler, vilket ger en total genomsnittlig molekylvikt på cirka 50 kDa. Den polynukleära järnkärnan i IPC har en struktur som liknar den hos det fysiologiska järndepåproteinet ferritin. IPC är

ett stabilt komplex och frisätter inte stora mängder järn under fysiologiska förhållanden. På grund av dess storlek är diffusionsgraden av IPC genom membranet i slemhinnan cirka 40 gånger mindre än för de flesta vattenlösliga järn(II)salter, vilka finns i vattenlösningar som t.ex. hexaakva-järn(II)jonkomplex. Järn från IPC tas upp i tarmen via en aktiv mekanism.

Farmakodynamisk effekt

Det absorberade järnet är bundet till transferrin och används för Hb-syntes i benmärgen eller lagras, främst i levern, där det är bundet till ferritin. Se avsnitt 4.5 för farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av IPC vid normalisering av Hb och påfyllning av järndepåerna har påvisats i många randomiserade, placebo- eller referensläkemedelskontrollerade kliniska studier utförda på vuxna och barn med varierande grad av järnbrist. Dessa studier inkluderade över 3 800 personer, varav cirka 2 300 personer fick Maltofer.

Vuxna och äldre patienter

Cirka 900 vuxna individer inkluderades i kliniska studier där cirka 500 personer fick IPC.

I två placebokontrollerade studier, bestående av totalt 91 icke-anemiska vuxna individer med järnbrist, gav Maltofer (200 mg järn/dag) en signifikant ökning av Hb- och serumferritinnivåerna hos 37 vuxna individer efter 8 veckors respektive 6 månaders behandling.

I referensläkemedelskontrollerade studier som involverade >300 Maltofer-behandlade vuxna patienter, gav Maltofer (100 till 200 mg järn/dag) dosberoende Hb-ökningar, liknande de som observerats efter 3 veckors till 6 månaders behandling med järn(II)sulfat eller järn(II)fumarat.

Gravida och ammande kvinnor

Effekten och tolerabiliteten hos Maltofer har studerats i en klinisk prövning som utvärderade IPC-behandling hos ammande mödrar, 7 prövningar som utvärderade IPC med eller utan folsyra hos gravida kvinnor och en prövning som inkluderade både gravida och icke-gravida kvinnor, med totalt cirka 400 gravida kvinnor som fick IPC.

Effekten och tolerabiliteten av Maltofer hos gravida kvinnor har bekräftats i en randomiserad, öppen multicenterstudie på 80 personer (41 som fick IPC) med järnbristanemi där man utvärderade effektiviteten och säkerheten av IPC kontra järn(II)sulfat. Förändring i Hb från baslinjen till dag 60 och 90 var likartad mellan behandlingsgrupperna, och de genomsnittliga Hb-nivåerna för dag 90 var 11,89 g/dl respektive 11,70 g/dl, i IPC respektive järn(II)sulfatgrupperna. Sammantaget var biverkningar vanligare med järn(II)sulfat än med IPC.

Maltofer effektivitet för förebyggande och behandling av anemi har bekräftats hos ammande mödrar i en kontrollerad studie av IPC jämfört med en obehandlad kontrollgrupp. Av dessa behandlades 25 kvinnor profylaktiskt med IPC (100 mg järn/dag) i 3 månader, medan de återstående 25 kvinnorna inte fick någon järnbehandling. Mödrar som behandlades med IPC uppvisade en signifikant förbättring ($p < 0,001$) på alla testade laboratorieparametrar (t.ex. Hb, total järnbindande kapacitet i serum, serumferritin, TSAT, bröstmjölkjärn och laktoferrin) medan de i den obehandlade kontrollgruppen inte uppvisade någon förbättring. Hos mödrar behandlade med IPC ökade de genomsnittliga Hb-nivåerna från 11,1 till 12,4 g/dl ($p < 0,001$) och serumferritin ökade från 44,53 till 67,55 mikrog/l ($p < 0,001$). Hos mödrar som inte behandlades minskade de genomsnittliga Hb-nivåerna från 11,2 till 9,1 g/dl ($p < 0,001$) och serumferritin minskade från 44,95 till 19,03 mikrog/l ($p < 0,001$). En liknande trend observerades hos ammade barn utan betydande biverkningar.

Spädbarn, barn och ungdomar

Maltofer har visat sig vara effektiv när det gäller att öka Hb-nivåerna hos spädbarn, barn och ungdomar. 18 kliniska studier genomfördes på barn eller ungdomar där IPC-behandling kontrollerades antingen mot placebo (2 studier) eller mot ett annat järnpreparat (16 studier). Ytterligare 11 kliniska studier på effekterna av IPC enbart eller IPC Fol (1 studie) utfördes utan kontrollbehandling. Cirka 2 500 pediatrika personer ingick, varav cirka 1 400 deltagare fick Maltofer.

I studier producerade Maltofer liknande ökningar av Hb-nivåer som de som observerats efter 2 till 6 månaders behandling med järn(II)sulfat eller järn(II)proteinsuccinylat med ett undantag. Ökningen i serumferritin var densamma eller ännu större med Maltofer i vissa studier, men en studie visade en större ökning med järn(II). Matintag har inte visat sig minska effekten av Maltofer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Järnet från IPC absorberas via en kontrollerad mekanism. Ökningen av serumjärn efter applicering korrelerar inte med total järnabsorption uppmätt som inkorporering i Hb. Studier med radiomärkt IPC visade att det finns en god korrelation mellan procentandelen som tas upp av erytrocyterna (inkorporering i Hb) och absorptionen kvantifierad genom helkroppsmätning. Den högsta absorptionen av järn från IPC sker i duodenum och jejunum. Som med andra orala järnpreparat minskade den relativa absorptionen av järn från IPC, mätt som inkorporering i Hb, med högre järndoser. En korrelation mellan graden av järnbrist (d.v.s. nivåerna av serumferritin) och den relativa mängden järn som absorberats observerades också (d.v.s. ju svårare järnbrist, desto bättre är den relativa absorptionen). I motsats till järnhaltiga salter fanns ingen negativ påverkan av livsmedel på biotillgängligheten för järn i IPC i icke-kliniska och kliniska studier. En signifikant ökad biotillgänglighet för järn i IPC uppvisades i en klinisk studie, medan andra studier visade en positiv trend men inga kliniskt relevanta effekter av samtidigt matintag.

Distribution

Järn som absorberas i mag-tarmkanalen överförs till blodet, där det omedelbart binds till transferrin. Transferrinbundet järn distribueras till platser med behov eller till lagringsorgan som till exempel levern och mjälten. Distributionen av IPC efter absorption har visats i en studie med hjälp av dubbelisotopteknik (^{55}Fe och ^{59}Fe).

Metabolism

Det mesta av järnet inkorporeras i det syretransporterande proteinet hemoglobin under erytropoes i benmärgen, eller lagras som ferritin. Järn från erythrocyter återvinns i slutet av deras livslängd. Nedbrytningsprodukterna av polymaltos (maltos och glukonat) omvandlas till glukos som används i intermediär metabolism.

Eliminering

Järnet som inte absorberas utsöndras via avföring.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Sackaros
Gräddsmak (innehåller propylenglykol och vanillin)
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)
Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)
Natriumhydroxid (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml (600 droppar) i typ III brun glasflaska med insatt droppapplikator och försluten med ett manipuleringssäkert skruvlock.

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

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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57533

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-07-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-07