

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maltofer 50 mg/ml dråper, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dråpe oppløsning inneholder jern(III)-hydroksidpolymaltosekompleks (IPC) tilsvarende 2,5 mg jern(III).

1 ml oppløsning inneholder jern(III)-hydroksidpolymaltosekompleks (IPC) tilsvarende 50 mg jern(III).

1 ml oppløsning tilsvarer 20 dråper.

Hjelpestoffer med kjent effekt: sukrose 2,5 mg/dråpe (50 mg/ml), natriummetylparahydroksybenzoat (E 219) 0,1 mg/dråpe (2,0 mg/ml), natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217) 0,01 mg/dråpe (0,22 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Dråper, oppløsning

Mørkebrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og forebygging av jernmangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering og behandlingsvarighet avhenger av graden av jernmangel.

Behandling og forebygging av jernmangel, inklusive jernmangelanemi:

	Daglig jernbehov	Dosering
<i>Spedbarn</i> (2 kg – mindre enn 15 kg)	2,5–5 mg jern per kg kroppsvekt	1–2 dråper per kg kroppsvekt daglig
<i>Barn</i> (15 kg – 30 kg)	25–100 mg jern	10–40 dråper daglig (<u>0,5–2 ml daglig</u>)
<i>Barn</i> (> 30 kg), <i>voksne og gravide kvinner</i>	50–300* mg jern	20–60 dråper daglig (<u>1–3 ml daglig</u>)

*Maltofer tyggetabletter bør brukes når det er behov for mer enn 150 mg jern daglig (60 dråper) (f.eks. 2 tabletter tilsvarer 200 mg jern).

Det anbefales at den daglige dosen deles i separate doser på maksimalt 20 dråper for å unngå tellefeil.

Totalt antall dråper som skal administreres	Eksempel på doseringsregime
30 dråper	15 dråper 2 ganger daglig
40 dråper	20 dråper 2 ganger daglig
50 dråper	15 dråper 2 ganger daglig 20 dråper én gang daglig
60 dråper	20 dråper 3 ganger daglig
> 60 dråper	Tyggetabletter bør brukes

Administrasjonsmåte

Den daglige dosen kan fordeles i separate doser eller den kan tas som én enkeltdose. Mat og drikke påvirker ikke absorpsjonen av jern fra Maltofer. Maltofer kan tas uten mat eller i forbindelse med måltider. Det anbefales imidlertid at Maltofer dråper tas under eller rett etter et måltid. Dette kan redusere gastrointestinale effekter. Å blande Maltofer med flytende mat kan bidra til å redusere misfarging av tennene.

Maltofer dråper kan blandes med frukt- og grønnsaksjuicer eller med babymat eller flaskemat. Den svake misfargingen av blandingen påvirker verken smaken av juicen/babymaten eller effekten av Maltofer.

For å sikre nøyaktig dosering av Maltofer dråper må flasken holdes loddrett. Dråpene skal komme ut umiddelbart. Dersom det ikke skjer, banker du lett på flasken inntil det dannes en dråpe. Ikke rist på flasken.

Spesielle pasientgrupper

Det finnes ingen eller svært begrensede tilgjengelige data fra studier der Maltofer har blitt brukt i pasientgrupper med historikk eller evidens for signifikante gastrointestinale sykdommer, med nedsatt leverfunksjon eller nedsatt nyrefunksjon, samt hos eldre pasienter. Når man tar i betraktning kunnskapen om effekt og sikkerhet av Maltofer etter markedsføring, er det ingen holdepunkter for at sikkerhets- og effektprofilen til Maltofer er annerledes hos disse pasientene, og det er derfor ikke nødvendig med spesielle doseringsanbefalinger for disse pasientgruppene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Jernoppnopning, som hemokromatose eller hemosiderose.

Forstyrrelser i jernutnyttelsen, som anemi på grunn av blyforgiftning, sidero-akrestisk anemi eller talassemi.

Anemi som ikke skyldes jernmangel, som hemolytisk anemi eller megaloblastisk anemi på grunn av mangel på vitamin B₁₂.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Under behandling med Maltofer kan feces få en mørkere farge, men det har ingen klinisk betydning.

Infeksjoner eller svulster kan forårsake anemi. Siden jern bare kan utnyttes etter behandling av den primære sykdommen, anbefales det å vurdere nytte/risiko-forholdet.

Hjelpestoffene natriummetylhydroksybenzoat (E 219) og natriumpropylhydroksybenzoat (E 217) kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Maltofer dråper inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet. Sukrose kan være skadelig for tennene.

Dette legemidlet inneholder 5 mg natrium per ml (0,25 mg per dråpe). Dette tilsvarer 0,25 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g natrium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner mellom IPC og tetrasyklin eller aluminiumhydroksid ble undersøkt i 3 studier hos mennesker (crossover-design, 22 pasienter per studie). Det ble ikke observert signifikant redusert absorpsjon av tetrasyklin. Plasmakonsentrasjonen av tetrasyklin falt ikke under minste hemmende konsentrasjon som er nødvendig for bakteriestase. Jernabsorpsjonen fra IPC ble ikke redusert av aluminiumhydroksid eller tetrasyklin. IPC kan derfor administreres samtidig med tetrasyklin eller andre fenolforbindelser, samt aluminiumhydroksid.

Studier på rotter som fikk tetrasyklin, aluminiumhydroksid, acetylsalisylat, sulfasalazin, kalsiumkarbonat, kalsiumacetat og kalsiumfosfat i kombinasjon med vitamin D3, bromazepam, magnesiumaspartat, D-penicillamin, metyldopa, paracetamol og auranofin, har ikke vist interaksjoner med IPC.

I *in vitro*-studier av IPC ble det heller ikke funnet interaksjoner med forbindelser i matvarer, som fytinsyre, oksalsyre, tannin, natriumalginat, kolin og kolinsalter, vitamin A, vitamin D3 og vitamin E, soyaolje og soyamel. Disse resultatene tyder på at IPC kan tas under eller rett etter matinntak.

Melk påvirker ikke absorpsjonen av jern fra Maltofer. Maltofer kan derfor blandes med morsmelk eller kumelk.

Hemocult-testen (selektiv for Hb) for påvisning av okkult blødning blir ikke negativt påvirket, og det er derfor ikke nødvendig å avbryte behandlingen.

Samtidig administrering av parenteralt og oralt jern anbefales ikke fordi absorpsjonen av oralt jern vil bli redusert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av Maltofer hos gravide kvinner under første trimester. Data for et begrenset antall gravide kvinner etter første trimester viste ingen negative effekter av Maltofer på svangerskapet eller på helsen til fosteret / det nyfødte barnet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Maltofer kan brukes under graviditet dersom det er en berettiget risiko for jernmangel.

Amming

Morsmelk inneholder jern som er bundet til laktoferrin. Det er ikke kjent hvor mye jern fra dette komplekset som utskilles i morsmelk. Maltofer kan brukes under amming dersom det er en risiko for jernmangel.

Fertilitet

Dyrestudier på IPC viste ingen effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført relevante studier. Det er imidlertid usannsynlig at Maltofer har noen effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhet og tolerabilitet av Maltofer har vært evaluert i en meta-analyse av 24 publikasjoner eller kliniske studierapporter som omfattet totalt 1473 behandlede pasienter.

De viktigste bivirkningene som ble rapportert i disse studiene, falt inn under 4 organklasser (se tabell 1).

Misfarget feces er en velkjent bivirkning av orale jernpreparater, men det anses ikke å ha klinisk betydning og er underrapportert. Andre vanlige bivirkninger var gastrointestinale sykdommer (kvalme, konstipasjon, diaré og abdominalsmerter).

Tabell 1 Bivirkninger som er oppdaget i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (< 1/1000)
Gastrointestinale sykdommer	Misfarget feces ⁽¹⁾	Diaré, kvalme, abdominalsmerter ⁽²⁾ , konstipasjon	Oppkast ⁽³⁾ , misfargede tenner ⁽⁴⁾ , gastritt	
Hud- og underhudssykdommer			Pruritus, utslett ^(5,6) , urtikaria ⁽⁶⁾ , erytem ⁽⁶⁾	
Nevrologiske sykdommer			Hodepine	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelspasmer ⁽⁷⁾ , myalgi

1 Misfarget feces ble rapportert med lavere frekvens i meta-analysen, men er en velkjent legemiddelrelatert effekt ved oral jernbehandling generelt. Det er derfor plassert under svært vanlige bivirkninger.

2 Omfatter: abdominalsmerter, dyspepsi, epigastrisk ubehag, utspilt buk

3 Omfatter: oppkast, gylping

4 Misfargede tenner ble rapportert som en bivirkning hos 0,1 % av pasientene og er en kjent bivirkning av orale jernpreparater. Misfargingen kan elimineres ved intens rengjøring av tennene eller kan unngås ved å blande dråpeoppløsningen med flytende mat eller ved å bruke et sugerør.

5 Omfatter: utslett, makuløst utslett, vesikuløst utslett

6 Spontanrapporterte bivirkninger etter markedsføring, estimert forekomst på < 1/491 pasienter (øvre grense for 95 % konfidensintervall)

7 Omfatter: ufrivillige muskelsammentrekninger, tremor

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering av IPC er forgiftning eller jernakkumulering usannsynlig fordi det har lav toksisitet (hos mus eller rotter: dødelig dose, 50 % (LD₅₀) > 2000 mg Fe/kg kroppsvekt) og kontrollert opptak av jern (se pkt. 5.3). Det er ikke rapportert noen tilfeller av utilsiktet forgiftning med fatalt utfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Jern III-verdig, orale preparater; ferrioksy-polymaltosekomplekser, ATC-kode: B03AB05

Virkningsmekanisme

I IPC er overflaten av den polynukleære jern(III)-hydroksid-kjernen omgitt av så mange ikke-kovalent bundne polymaltosemolekyler at den totale molekylvekten er omtrent 50 kDa. Den polynukleære jernkjernen i IPC har en struktur som ligner på det fysiologiske jernlagringsprotein ferritin. IPC er et

stabilit kompleks og frisetter ikke store mengder jern under fysiologiske betingelser. På grunn av størrelsen er diffusjonsgraden til IPC gjennom slimhinner omtrent 40 ganger lavere enn for de fleste vannløselige jern(II)salter, og IPC foreligger i vandig løsning som et Hexaquo-jern(II)-ionkompleks. Jern fra IPC opptas i tarmen via en aktiv mekanisme.

Farmakodynamiske effekter

Det absorberte jernet bindes til transferrin og brukes i Hb-syntesen i benmargen eller lagres, hovedsakelig i leveren, der det bindes til ferritin. For informasjon om farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner, se pkt. 4.5.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av IPC ved normalisering av Hb og oppbygging av jernlagre er demonstrert i flere randomiserte, kontrollerte kliniske studier med placebo eller referanselegemiddel, der det deltok voksne og barn med varierende grad av jernmangel. I disse studiene deltok over 3800 personer, hvorav omtrent 2300 personer fikk Maltofer.

Voksne og eldre pasienter

Omtrent 900 voksne personer deltok i kliniske studier, hvorav omtrent 500 personer fikk IPC.

I to placebokontrollerte studier der det deltok totalt 91 voksne personer som hadde jernmangel, men ikke anemi, førte Maltofer (200 mg jern/dag) til signifikant økt Hb og serumferritin hos 37 voksne pasienter etter henholdsvis 8 ukers og 6 måneders behandling.

I kontrollerte studier med referanselegemiddel der > 300 Maltofer-behandlede voksne pasienter deltok, førte Maltofer (100 til 200 mg jern/dag) til doseavhengig Hb-økning av omtrent samme grad som etter 3 ukers til 6 måneders behandling med Fe(II)sulfat eller Fe(II)fumarat.

Gravide og ammende kvinner

Effekt og tolerabilitet av Maltofer har vært studert i 1 klinisk studie der man evaluerte IPC-behandling hos ammende mødre, 7 studier der man evaluerte IPC med eller uten folinsyre hos gravide kvinner, og 1 studie der det deltok både gravide og ikke-gravide kvinner. Totalt var det omtrent 400 gravide kvinner som fikk IPC.

Effekt og tolerabilitet av Maltofer hos gravide kvinner er bekreftet i en randomisert, åpen multisenterstudie med 80 personer (41 fikk IPC) med jernmangelanemi, som evaluerte effekt og sikkerhet av IPC kontra Fe(II)sulfat. Endring i Hb fra baseline til dag 60 og 90 var omtrent den samme i behandlingsgruppene, og gjennomsnittlig Hb-nivå på dag 90 var 11,89 g/dl og 11,70 g/dl i henholdsvis IPC-gruppen og Fe(II)sulfat-gruppen. Totalt sett var bivirkninger vanligere ved bruk av Fe(II)sulfat enn ved bruk av IPC.

Effekten av Maltofer ved forebygging og behandling av anemi er bekreftet hos ammende mødre i én kontrollert studie av IPC der det var en ubehandlet kontrollgruppe. 25 av disse kvinnene ble behandlet profylaktisk med IPC (100 mg jern/dag) i 3 måneder, mens de resterende 25 kvinnene ikke fikk noen jernbehandling. Mødre som var behandlet med IPC, hadde en signifikant forbedring ($p < 0,001$) av alle testede laboratorieparametre (f.eks. Hb, total jernbindingskapasitet i serum, serumferritin, TSAT, jern i morsmelk samt laktoferrin), mens den ubehandlede kontrollgruppen ikke hadde disse forbedringene. Hos de IPC-behandlede mødre økte gjennomsnittlig Hb fra 11,1 til 12,4 g/dl ($p < 0,001$), og serumferritin økte fra 44,53 til 67,55 mikrog/l ($p < 0,001$). Hos de ubehandlede mødre ble gjennomsnittlig Hb redusert fra 11,2 til 9,1 g/dl ($p < 0,001$), og serumferritin ble redusert fra 44,95 til 19,03 mikrog/l ($p < 0,001$). En lignende tendens ble observert hos diende barn og uten signifikante bivirkninger.

Spedbarn, barn og ungdom

Det er vist at Maltofer er effektivt for å øke Hb-nivået hos spedbarn, barn og ungdom. Det har vært utført 18 kliniske studier med barn eller ungdom, der IPC-behandlingen ble kontrollert mot enten placebo (2 studier) eller mot et annet jernpreparat (16 studier). Det har vært utført 11 andre kliniske

studier på effektene av IPC alene eller av IPC Fol (1 studie) der det ikke var noen kontrollbehandling. Omtrent 2500 pediatriske personer deltok, hvorav omtrent 1400 personer fikk Maltofer. I studier ga Maltofer omtrent samme økning i Hb-nivå som etter 2 til 6 måneders behandling med Fe(II)sulfat eller Fe(II)proteinsuksinylat, med ett unntak. I noen studier var økningen i serumferritin omtrent den samme eller høyere med Maltofer, men i én studie ble det vist større økning med Fe(II). Det er ikke vist at matinntak reduserer effekten av Maltofer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mekanismen bak jernabsorpsjonen fra IPC er en kontrollert mekanisme. Etter administrering er økningen av jern i serum ikke korrelert med total jernabsorpsjon målt som inkorporering i Hb. Studier med radiomerket IPC viste at det er god korrelasjon mellom prosentvis erythrocyttopptak (inkorporering i Hb) og absorpsjonen kvantifisert ved måling av all radioaktivitet i kroppen. Høyest absorpsjon av jern fra IPC skjer i duodenum og jejunum. Som for andre orale jernpreparater ble den relative absorpsjonen av jern fra IPC, målt som inkorporering i Hb, redusert med økende doser jern. Det ble også observert en korrelasjon mellom graden av jernmangel (dvs. nivået av serumferritin) og den relative mengden jern som ble absorbert (dvs. jo høyere jernmangel, desto bedre relativ absorpsjon). I prekliniske og kliniske studier ble det funnet at, i motsetning til toverdige jernsalter, ble biotilgjengeligheten av jern fra IPC ikke negativt påvirket av mat. I én klinisk studie ble det vist signifikant økt biotilgjengelighet av jern fra IPC, mens andre kliniske studier viste en positiv tendens, men ikke klinisk relevante effekter av samtidig matinntak.

Distribusjon

Jern som er absorbert fra gastrointestinalkanalen, blir overført til blodet, der det umiddelbart bindes til transferrin. Transferrin-bundet jern blir distribuert dit det er behov eller lagres i organer som lever og milt. Distribusjonen av IPC etter absorpsjon er vist i en studie der det ble brukt en metode med to isotoper (^{55}Fe og ^{59}Fe).

Biotransformasjon

Det meste av jernet blir inkorporert i det oksygentransporterende proteinet hemoglobin under erythropoiesen i benmargen, eller blir lagret som ferritin. Jern fra erythrocytter blir gjenvunnet på slutten av cellenes livssyklus.

Nedbrytningsproduktene av polymaltose (maltose og glukonat) blir omdannet til glukose som blir utnyttet i intermediær metabolisme.

Eliminasjon

Jernet som ikke blir absorbert, blir utskilt via feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, reproduksjons og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vann, rensed

Sukrose

Fløtesmak (inneholder propylenglykol og vanillin)

Natriummetylparahydroksybenzoat (E 219)

Natriumpropylparahydroksybenzoat (E 217)

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml (600 dråper) brun glassflaske (type III) med dråpeapplikator, som er lukket med en forseglet skrukork.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrike
tlf: +33 (0) 1 41 06 58 90
faks: +33 (0) 1 41 06 58 99

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12150

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juni 2020

10. OPPDATERINGSDATO

22.06.2023