

1. LEGEMIDLETS NAVN

Niferex 100 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 kapsel inneholder:

Jern(II)glysinsulfatkompleks 567,7 mg tilsvarende 100 mg Fe²⁺

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard

Hard gelatinkapsel størrelse 0 (ca. 21,7 mm x 7,5 mm) med mørkebrun ugjennomsiktig topp uten påtrykt tekst, og en oransje ugjennomsiktig bunn uten påtrykt tekst

Kapselinnhold: Grå-brune enterodrasjerte pellets

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Jernmangel.

Niferex kan brukes hos voksne og barn over 6 år (med kroppsvekt på minst 20 kg).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For alle aldersgrupper, vektklasser og doseringsgrupper bør doseringen tilpasses pasientens behov og responsen på de kliniske variablene (f.eks. hemoglobin, ferritin og transferrin) bør overvåkes.

En daglig dose på 5 mg Fe²⁺ /kg kroppsvekt må ikke overskrides (se punkt 4.9).

Barn fra 6 års alder (fra kroppsvekt 20 kg), ungdom og voksne

Kroppsvekt (kg)	Kapsler per inntak	Inntaksfrekvens	Total Fe ²⁺ dose (mg)
≥ 20	1	1 gang daglig	100

Ungdom fra 15 års alder (fra kroppsvekt 50 kg) og voksne

Hos ungdom fra 15 års alder og voksne er følgende dosering anbefalt ved tilfeller av uttalt jernmangel ved begynnelsen av terapien:

Kroppsvekt (kg)	Kapsler per inntak	Inntaksfrekvens	Total Fe ²⁺ dose (mg)
50 - < 60	1	2 ganger daglig	200
≥ 60	1	2 - 3 ganger daglig	200 - 300

Eldre pasienter

Det forefinnes ikke kliniske data om behov for å justere dosen hos eldre pasienter (se punkt 4.4).

Pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon

Det forefinnes ikke kliniske data om behov for å justere dosen hos pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon (se punkt 4.4).

Barn:

Niferex er kontraindisert til barn under 6 års alder (se punkt 4.3).

Barn fra 6 års alder (minst 20 kg) kan få 1 kapsel daglig.

For videre dosering se tabell.

Administrasjonsmåte:

Enterokapslene må svelges hele uten å tygges sammen med tilstrekkelig mengde vann.

Kapslene skal tas med tilstrekkelig lange tidsintervaller fra måltider (for eksempel på tom mage om morgenen eller mellom to hovedmåltider), fordi absorpsjonen kan bli redusert av innhold i maten. Varigheten av behandlingen bestemmes ut fra utviklingen av laboratorieverdiene under behandlingen.

Hvis det oppleves som vanskelig eller ubehagelig å svelge kapselen, kan kapselen åpnes og innholdet tas uten kapselskallet. Pasienten drar forsiktig de to delene av kapselen fra hverandre over en skje hvor kapselinnholdet samles opp. Etter at pasienten har tatt kapselinnholdet fra skjeen, drikkes en tilstrekkelig mengde vann.

Behandlingen bør fortsette til normale blodverdier er oppnådd. Behandlingen kan fortsette til jernlagrene igjen er fylt opp.

Behandlingens varighet avhenger av graden av jernmangel, men som oftest vil 10 til 20 ukers behandling være nødvendig, lengre hvis det er en langvarig årsak til jernmangelen. Behandlingens varighet for å unngå jernmangel avhenger av den kliniske situasjonen (graviditet, blodgivning, kronisk hemodialyse og planlagt autolog blodtransfusjon).

4.3 Kontraindikasjoner

- Esofagusstriktur
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Gjentatte blodtransfusjoner
- Hemokromatose, kronisk hemolyse med tendens til akkumulasjon av jern, sideroblastisk anemi, bly-anemi, thalassemi og andre former for anemi som skyldes andre hemoglobinforstyrrelser.
- Barn under 6 år.
- Barn fra og med 6 år som veier < 20 kg.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

- Pasienter med gastrointestinal sykdom som inflammatorisk tarmsykdom, innsnevninger i tarmen, divertikulitt, gastritt, eller sår i magesekk eller tarm bør behandles forsiktig med jern(II)-glysinsulfatkompleks
- Hos pasienter som har uttalt og kronisk nyrelidelser og som behøver erythropoietin, bør behandles forsiktig med parenteralt jern fordi oralt jern absorberes dårligere hos uremiske pasienter.
- Eldre pasienter som fremviser blodtap eller tap av jern der årsaken er ukjent bør undersøkes nøye for å klarlegge årsaken til anemien/eller blodtapet før behandling med jern(II)-glysinsulfatkompleks.
- Pasienter med nedsatt leverfunksjon og pasienter som lider av alkoholisme bør behandles forsiktig med jern(II)-glysinsulfatkompleks.
- Særlig hos barn kan jernpreparater forårsake forgiftninger.
- Misfarging av tennene kan oppstå under behandling med jern(II)-glycin-sulfat kompleks. Vitenskapelig litteratur angir at misfargingen kan forsvinne spontant etter at behandlingen med jernpreparatet er avsluttet, men det kan også være nødvendig å bruke tannkrem med slipeeffekt eller fjerning av misfargingen hos tannlege.

- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner bør unngås

Intravenøs tilførsel av jernsalter:

Intravenøs tilførsel av jernsalter til pasienter som samtidig behandles med peroralt jern kan forårsake hypotensjon og eventuelt kollaps ved hurtig frisetting av jern på grunn av metning av transferrin. Kombinasjonen anbefales ikke.

Doksosyklin:

Oral tilførsel av jernsalter reduserer absorpsjon og enterohepatisk resirkulasjon av doksosyklin. Kombinasjonen bør unngås.

Følgende kombinasjoner kan kreve dosejustering

Jern reduserer absorpsjonen av mange legemidler ved dannelselse av chelater. Tidsintervallet mellom tilførsel av Niferex og de legemidlene som er nevnt nedenfor bør derfor være lengst mulig.

Fluorokinoloner:

Når jernsalter gis sammen med fluorokinoloner, er det en signifikant reduksjon i absorpsjonen av fluorokinolonet. Jern reduserer absorpsjonen av norfloksacin, levofloksacin, ciprofloksacin, gatofloksacin og ofloksacin med mellom 30 og 90%. Fluorokinoloner bør gis minst 2 timer før eller minst 4 timer etter inntak av Niferex.

Metyldopa (L-form):

Når jernsulfat ble gitt samtidig med, en time før eller to timer før metyldopa, ble den biologiske tilgjengeligheten av metyldopa redusert med henholdsvis 83%, 55% og 42%. Tidsrommet mellom inntak av de to legemidlene bør være lengst mulig.

Tyreoiderhormoner:

Ved samtidig administrering hemmer jern absorpsjonen av tyroksin, noe som kan gjøre behandlingsresultatet usikkert. Midlene bør gis med minst 2 timers mellomrom.

Tetrasykliner:

Ved samtidig tilførsel av perorale jernpreparater og tetrasykliner (for eksempel doksosyklin), hemmes absorpsjonen både av jernpreparatet og tetrasyklin. Tidsintervallet mellom inntak av Niferex og tetrasykliner unntatt doksosyklin bør være minst 3 timer.

Penicillamin:

Penicillamin kan chelatbindes til jern, og dermed reduseres absorpsjonen. Penicillamin bør gis minst 2 timer før Niferex.

Bisfosfonater:

Legemidler som inneholder jern danner komplekser med bisfosfonater in vitro. Når jernprodukter gis samtidig med bisfosfonater kan absorpsjonen av bisfosfonatet bli redusert. Tidsintervallet mellom tilførselen av disse legemidlene bør derfor være minst to timer.

Levodopa:

Ved samtidig tilførsel av jernsulfat og levodopa til friske forsøkspersoner reduseres den biologiske tilgjengeligheten av levodopa med 50%. Biotilgjengeligheten av kardiodopa er også redusert (75%). Tidsintervallet mellom inntak av de to midlene bør være lengst mulig.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler:

Tilførsel av jernsalter samtidig med ikke-steroide anti-inflammatoriske stoffer kan øke irritasjonen på den gastrointestinale mucosa.

Antacida:

Antacida som inneholder oksider, hydroksider eller salter av magnesium, aluminium og kalsium danner chelater med jernsalter. Tidsintervallet mellom tilførsel av disse produktene bør derfor være lengst mulig. Tidsintervallet mellom tilførsel av antacida og jernpreparater bør være minst 2 timer.

Kalsium:

Samtidig inntak av kalsium og jern reduserer absorpsjonen av jern. Niferex bør derfor ikke tas sammen med mat og drikke som inneholder kalsium.

Biotilgjengeligheten av Niferex kan bli redusert av substanser som danner komplekser med jern (f. eks. fosfater, fytater og oksalater) som finnes i frukt og grønnsaker og i melk, kaffe og te.

Tidsintervallet mellom inntak av disse substansene bør derfor være minst to timer.

Inntak av jern(II)-glysinsulfatkompleks kan gi falsk positiv test for blod i avføringen.

Annet:

Behandling med jernglysinsulfat som inneholder vitamin C kan forårsake falsk negative resultater av guiac-baserte tester for blod i avføringen. Ved oral tilførsel av jern, kan det oppstå mørk missfarging av feces uten at dette har sammenheng med gastrointestinal blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet og embryo-/fosterutvikling eller utvikling etter fødselen (se pkt. 5.3).

Data hentet fra gravide eksponert under svangerskapet indikerer ingen uønskede effekter på graviditet, fødsel eller på helsen til foster/nyfødt barn.

Bruk av Niferex bør vurderes når risiko for jernmangel er bekreftet.

Amming

Når jern tas som tilskudd er utskillelsen i brystmelk ca. 0,25 mg/dag ved vanlig amming.

Det er ikke utført studier på mulige uønskede effekter av jern hos nyfødte som ammes av mødre som tar jerntilskudd. Bruk av Niferex bør derfor vurderes ved behov under amming.

Fertilitet

Det er ingen fertilitetsdata tilgjengelig fra bruk av jern(II)-glysinsulfatkomplekser hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Niferex har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomst av bivirkninger klassifiseres som: Meget vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller Ukjent (frekvensen kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data).

Ved bruk av jernglysinsulfat kan følgende bivirkninger forekomme:

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: Ubegag i magen, halsbrann, brekninger, diaré, kvalme, forstoppelse og mørkfarget avføring.

Sjeldne: Misfarging av tenner (se også punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler)

Ukjent frekvens: Magesmerter, gastrointestinal blødning, misfarging av tunge og av orale slimhinner.

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: Overfølsomhet i huden, for eksempel eksantem, utslett, og urticaria.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktiske reaksjoner

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

Symptomer på forgiftning kan merkes etter doser på 20 mg Fe^{2+} /kg kroppsvekt eller mer. Forekomst av alvorlige toksiske reaksjoner forventes ved doser på 60 mg Fe^{2+} /kg kroppsvekt og mer: Forgiftninger ved doser på 200-400 mg Fe^{2+} /kg kroppsvekt fører til død hvis de ikke behandles.

Pediatrisk populasjon

En total dose så lav som 400 mg Fe^{2+} kan føre til livstruende tilstand hos barn.

Jernforgiftning kan fremvise flere faser. I den første fasen, fra rundt 30 minutter til 5 timer etter oralt inntak forekommer symptomer slik som rastløshet, magesmerter, kvalme, brekninger og diaré. Avføringen viser en tjærelignende missfarging og oppkastet kan inneholde blod. Sjokktilstand, metaboliske forandringer som overskudd av syre i kroppen (acidose) og koma kan utvikle seg. Denne fasen følges ofte av en periode med tilsynelatende bedring som kan vare opp til 24 timer. Deretter kan det igjen oppstå diaré, sjokktilstand og acidose. Dødelig utgang kan komme etter kramper, Cheyne-Stokes åndedrett, koma og lungeødem.

Medisinsk behandling av overdose:

Mageskylling eller fremprovosert brekning kan overveies kort tid etter inntak av overdosen.

Deferoxamin (Desferal) er en spesifikk antidot ved overdosering av jern.

For øvrig kan sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) gi ytterligere informasjon om behandling.

For mer detaljer, se informasjon fra tilvirker.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: anti-anemisk, ATC-kode B03AA01

Jern er av sentral betydning for transport av oksygen (dvs. hemoglobin) og for transport av energi i kroppen.

Kroppen inneholder omtrent 50 mg Fe^{2+} /kg kroppsvekt hos menn og omtrent 38 mg Fe^{2+} /kg kroppsvekt hos kvinner.

Virkningsmekanisme

Jern i den toverdige formen (Fe^{2+}) er den biotilgjengelige formen som kan delta i cellemetabolismen sammen med det eksisterende hemjernet. Jern danner komplekser med aminosyrer og transporteres inn i mucosacellene i tynntarmen, hovedsakelig duodenum og i noen grad i proksimale del av jejunum. Der vil mesteparten av jern fra non-hem matkilder reduseres til den toverdige formen (Fe^{2+}). Jern fra

Niferex finnes allerede i den reduserte toverdige formen (Fe^{2+}) og er derfor lett biotilgjengelig for absorpsjon i cellemetabolismen.

Farmakodynamisk effekter

Jern er nødvendig i organismen for å bygge opp hemoglobin, myoglobin og enzymer som inneholder toverdig jern. Jernmangel kan trigges av høyere behov for jern (f.eks. ved vekst og graviditet), ved jerntap (f.eks. blødning) eller ved forminsket jerninntak (for lavt jerninnhold i maten). En jernmangelanemi kan oppstå som følge av jernmangelen.

Niferex er et legemiddel til behandling av jernmangel. Det inneholder jern (Fe^{2+}) i en form som kroppen enkelt kan absorbere og nyttiggjøre seg. Preparatet er derfor egnet for å eliminere symptomer forårsaket av jernmangel. Som for alle jernpreparater, har Niferex ikke noen effekt på erytropoiesen eller anemier som ikke skyldes jernmangel.

Pediatrisk populasjon

Se avsnitt 4.2 for informasjon om bruk hos barn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Niferexs harde kapsler inneholder pellets som er uløselige i magesaft. Kapselskallet løser seg i magesekken og de syre-resistente, drasjerte pellets når deretter duodenum i små mengder, hvor de løser seg opp og frigir jernkomplekser.

Biotilgjengelighet

Hos pasienter med tømte jernlagre er den relative biologiske tilgjengeligheten 95 % av en vannbasert jernsulfatløsning som referanse. Dette er ekvivalent med en Fe^{2+} absorpsjon i størrelsesorden 15 %.

Distribusjon

I blodet er jernionene bundet til transferrin og transporteres dit det er nødvendig. Jern lagres som ferritin i leveren, milten og benmargen.

Eliminasjon

Kun en liten del (1-2 mg/dag) frigitt fra nedbrytningen av hemoglobin (20-30 mg per dag) vil bli utskilt i feces. Mesteparten resirkuleres i kroppen, hovedsakelig i syntesen av hemoglobin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Ascorbinsyre, mikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, hydroksypropylcellulose, metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30% (Eudragit L30 D-55) (inneholder metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), natriumlaurylsulfat, polysorbat 80), acetyltrietylsitrat, talkum.

Kapsel-skall:

- bunn: gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172)
- topp: gelatin, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning med en film av papir/aluminiumsblanding med en hvit, ugjennomsiktig folie av polypropylen (PP) med 30, 50, 90, 100 eller 500 x 1 enterokapsler.

Blisterpakning med transparent PVC/aluminiumsfolie for sykehusbruk i pakninger med 500 enterokapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

UCB Pharma GmbH
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-12059

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. oktober 2002

Dato for siste fornyelse: 27. august 2009

10. OPPDATERINGSDATO

18.01.2024