

 15. juni 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Maltofer, orale dråber, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31078

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Maltofer

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 dråbe af opløsningen indeholder jern(III)-hydroxidpolymaltosekompleks (IPC) svarende til 2,5 mg jern (III).

1 ml dråber indeholder jern(III)-hydroxidpolymaltosekompleks (IPC) svarende til 50 mg jern (III).

1 ml af opløsningen svarer til 20 dråber.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Saccharose 2,5 mg/dråbe (50 mg/ml), natriummethylparahydroxybenzoat (E219) 0,1 mg/dråbe (2,0 mg/ml), natriumpropylparahydroxybenzoat (E217) 0,01 mg/dråbe (0,22 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Orale dråber, opløsning

Mørkebrun opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og forebyggelse af jernmangel.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis og varigheden af behandlingen afhænger af omfanget af jernmangel.

Behandling og forebyggelse af jernmangel herunder anæmi som skyldes jernmangel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dagligt jernbehov | Dosering |
| Spædbørn (2 kg – mindre end 15 kg) | 2.5-5 mg jern pr kg. kropsvægt | 1–2 dråber pr. kg kropsvægt dagligt |
| Børn (15 kg – 30 kg) | 25-100 mg jern | 10 – 40 dråber dagligt (0,5 – 2 ml dagligt) |
| Børn (> 30 kg), voksne og gravide kvinder | 50-300\* mg jern | 20 – 60 dråber dagligt (1 – 3 ml dagligt |

\*Maltofer tyggetabletter bør anvendes ved et dagligt behov for jern, der overstiger 150 mg jern (60 dråber) (2 tyggetabletter svarer f.eks.til 200 mg jern).

For at undgå fejl i optællingen anbefales det at opdele den daglige dosis i separate doser af maksimalt 20 dråber.

|  |  |
| --- | --- |
| **Samlet antal dråber, der skal tages** | **Eksempel på doseringsregime** |
| 30 dråber | 15 dråber 2 gange dagligt |
| 40 dråber | 20 dråber 2 gange dagligt |
| 50 dråber | 15 dråber 2 gange dagligt20 dråber 1 gang dagligt |
| 60 dråber | 20 dråber 3 gange dagligt |
| >60 dråber | Tyggetabletter bør anvendes |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Administration

Den daglige dosis kan opdeles i særskilte doser eller kan tages på én gang. Mad og drikkevarer påvirker ikke absorptionen af jern fra Maltofer. Maltofer kan både tages sammen med eller uden for måltiderne. Det anbefales dog, at Maltofer-dråber tages under eller umiddelbart efter et måltid. Dette kan mindske bivirkninger i mave-tarm-systemet. Hvis man blander Maltofer med flydende mad, modvirker man misfarvning af tænderne.

Maltofer-dråber kan blandes med frugt- og grøntsagsjuice eller med babymad eller flaskemad. Den lette misfarvning fra miksturen påvirker hverken smagen på juicen eller babymaden eller virkningen af Maltofer.

For at sikre en nøjagtig dosering af Maltofer-dråber skal flasken holdes lodret. Dråberne bør øjeblikkeligt flyde ud. Sker dette ikke, skal man banke let på flasken, indtil der dannes en dråbe. Undlad at ryste flasken.

Særlige populationer

Der findes ingen eller kun meget begrænsede data fra kliniske forsøg vedrørende brugen af Maltofer blandt ældre patienter samt hos patientpopulationer med tidligere tilfælde af eller tegn på alvorlige mave-tarm-lidelser, nedsat leverfunktion eller nedsat nyrefunktion. Under hensyntagen til viden om Maltofers virkning og sikkerhed fra erfaringen efter markedsføring er der ikke noget, der tyder på, at sikkerheden og virkningen af Maltofer er anderledes hos disse patienter, og derfor er der ikke behov for nogen specielle doseringsanbefalinger til disse patientpopulationer.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Jernoverbelastning, såsom hæmokromatose, hæmosiderose.

Forstyrrelser i anvendelsen af jern, såsom anæmi fra blyforgiftning, sideroblastær anæmi,

talassæmi.

Anæmi, der ikke er forårsaget af jernmangel, såsom hæmolytisk anæmi eller megaloblastisk anæmi på grund af mangel på B12-vitamin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Under behandlingen med Maltofer kan man opleve mørk fæces, men dette er uden klinisk relevans.

Infektioner eller tumorer kan forårsage anæmi. Da jern kun kan bruges, efter at den primære sygdom er korrigeret, anbefales en evaluering af fordele/risici.

Hjælpestofferne natriummethylparahydroxybenzoat (E219) og natriumpropylparahydroxy­benzoat (E217) kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Maltofer-dråber indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltasemangel. Saccharose kan være skadelig for tænderne.

Dette lægemiddel indeholder 5 mg natrium pr. ml (0,25 mg pr. dråbe), svarende til 0,25 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner mellem IPC og tetracyclin eller aluminiumhydroxid blev undersøgt i 3 forsøg med mennesker (krydsdesign, 22 patienter pr. forsøg). Der blev ikke observeret noget betydelig fald i absorptionen af tetracyclin. Plasmatetracyclinkoncentrationen faldt ikke til under det minimale, hæmmende koncentrationsniveau, der var nødvendigt for bakteriostase. Absorptionen af jern fra IPC blev ikke mindsket med aluminiumhydroxid eller tetracyclin. IPC kan derfor administreres på samme tid som tetracyclin eller andre phenolforbindelser samt aluminiumhydroxid.

Forsøg med rotter og tetracyklin, aluminiumhydroxid, acetylsalicylat, sulfasalazin, calciumcarbonat, calciumacetat og tricalciumphosphat i kombination med vitamin D3, bromazepam, magnesiumaspartat, d‑penicillamin, methyldopa, paracetamol og auranofin har ikke vist nogen interaktioner med IPC.

Tilsvarende blev der ikke observeret nogen interaktioner med fødevarekomponenter, såsom fytinsyre, oxalsyre, tannin, natriumalginat, cholin og cholinsalte, vitamin A, vitamin D3 og vitamin E, sojaolie og sojamel i *in vitro*-forsøg med IPC. Disse resultater antyder, at IPC kan tages under eller umiddelbart efter et måltid.

Mælk påvirker ikke optagelsen af jern fra Maltofer. Maltofer kan derfor blandes med både bryst- og komælk.

Hemoccult-testen (selektiv for Hb) til påvisning af okkult blod er ikke påvirket, og der er derfor ikke behov for at afbryde behandlingen.

Samtidig administration af parenteralt og oralt jern anbefales ikke, da absorptionen af ​​oralt jern ville blive forringet.

**4.6 fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af Maltofer til gravide kvinder i første trimester. Data fra et begrænset antal gravide efter første trimester viste ingen bivirkninger af Maltofer på graviditet eller på fosterets/det nyfødte barns helbred. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Maltofer kan bruges under graviditet, når der er en berettiget risiko for jernmangel.

Amning

Modermælk indeholder naturligt jern bundet til lactoferrin. Det vides ikke, hvor meget jern fra forbindelsen, der føres til modermælken. Maltofer kan bruges under amning, når der er en risiko for jernmangel.

Fertilitet

Forsøg med IPC på dyr viste ingen påvirkninger af fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke blevet foretaget nogen relevante forsøg. Det er dog usandsynligt, at Maltofer har nogen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sikkerheden og tolerancen ved Maltofer er blevet vurderet i en metaanalyse af 24 publikationer eller kliniske forsøgsrapporter, der omfatter et samlet antal på 1.473 eksponerede patienter.

De vigtigste bivirkninger rapporteret i disse forsøg forekom i 4 systemorganklasser (se Tabel 1).

Misfarvet fæces er en velkendt bivirkning ved oral jernmedicin, men dette anses ikke for at være klinisk relevant og er ikke rapporteret. Andre hyppigt observerede bivirkninger er mave-tarm-lidelser (kvalme, forstoppelse, diarré og mavesmerter).

**Tabel 1. Bivirkninger registreret i kliniske forsøg og efter markedsføringen**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig****(≥1/10)** | **Almindelig****(≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden(<1/1.000)** |
| Mave-tarm-kanalen | Misfarvet fæces(1) | Diarré, kvalme, mavesmerter(2), forstoppelse | Opkastning(3), misfarvning af tænder(4), gastritis |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Kløe, udslæt(5,6), nældefeber(6), erytem(6) |  |
| Nervesystemet |  |  | Hovedpine |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  | Muskelkramper(7), muskelsmerter |

1 Misfarvet fæces blev rapporteret mindre hyppigt i metaanalysen, men det er generelt en velkendt bivirkning ved behandling med oralt jerntilskud. Derfor er dette anført som en meget almindelig bivirkning.

2 Inkluderer: mavesmerter, dyspepsi, epigastrisk ubehag, oppustethed

3 Inkluderer: opkastning, regurgitation

4 Misfarvning af tænder blev nævnt som en bivirkning blandt 0,1 % af patienterne, og dette er en kendt bivirkning ved oral jerntilskudsmedicin. Misfarvningen af tænderne kan modvirkes ved intensiv tandbørstning eller ved at blande den orale opløsning med flydende madvarer eller ved at bruge sugerør.

5 Inkluderer: udslæt, makuløst udslæt, vesikuløst udslæt

6 hændelser, der stammer fra spontane indberetninger efter markedsføringen, estimeret forekomst på < 1/491 patienter (øvre grænse for 95 % konfidensinterval)

7 Inkluderer: ufrivillig muskelsammentrækning, tremor

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering er forgiftning eller akkumulation af jern usandsynligt med IPC på grund af dets lave toksicitet (dvs. hos mus eller rotter: dødelig dosis, 50 % (LD50) > 2.000 mg Fe/kg kropsvægt) og kontrolleret optagelse af jern (se under punkt 5.3). Der er ikke rapporteret tilfælde af utilsigtet forgiftning med dødelig udgang.

**4.10 Udlevering**

HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Jerntrivalente, orale præparater; Ferrioxid-polymaltose­komplekser. ATC-kode: B 03 AB 05.

Virkningsmekanisme

I IPC er den polynukleære jern(III)-hydroxidbestanddel overfladisk omgivet af et antal ikke-kovalente, bundne poly-maltosemolekyler, hvilket resulterer i en samlet gennemsnitlig molekylvægt på ca. 50 kDa. Den polynukleære jernbestanddel i IPC har en struktur tilsvarende det fysiologiske og jernbindende protein, ferritin. IPC er en stabil forbindelse og frigiver ikke store mængder jern under fysiologiske forhold. På grund af dets størrelse er spredningsgraden af IPC gennem slimhindens membran ca. 40 gange mindre end for de fleste vandopløselige jern(II)-salte, der findes i vandige opløsninger som hexaaquajern(II)-ionforbindelsen. Jern fra IPC optages i tarmen via en aktiv mekanisme.

Farmakodynamisk virkning

Det optagede jern er bundet til transferrin og bruges til Hb-syntese i knoglemarven eller opbevares hovedsageligt i leveren, hvor det er bundet til ferritin. For farmakodynamiske lægemiddelinteraktionsegenskaber henvises til pkt. 4.5.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af IPC ved normalisering af Hb og genopfyldning af jernlagerniveauer er dokumenteret i adskillige randomiserede, placebo- eller referencebehandlingskontrollerede kliniske forsøg, der er udført hos voksne og børn med forskellige grader af jernmangel. Disse forsøg omfattede over 3.800 forsøgspersoner, hvoraf ca. 2.300 forsøgspersoner modtog Maltofer.

Voksne og ældre patienter

Cirka 900 voksne forsøgspersoner blev inkluderet i kliniske forsøg med ca. 500 forsøgspersoner, der modtog IPC.

I to placebokontrollerede forsøg med i alt 91 voksne, ikke-anæmiske forsøgspersoner med jernmangel øgede Maltofer (200 mg jern/dag) i betydelig grad Hb- og serumferritin­niveauerne hos 37 voksne personer efter henholdsvis 8 ugers og 6 måneders behandling.

I referencemedicinkontrollerede forsøg, der involverede > 300 Maltofer-behandlede voksne patienter, viste Maltofer (100 til 200 mg jern/dag) dosisafhængig Hb-stigning, svarende til det, der blev set efter 3 ugers til 6 måneders behandling med Fe(II)-sulfat eller Fe(II)-fumarat.

Gravide og ammende kvinder

Virkningen af og tolerancen ved Maltofer er blevet undersøgt i et klinisk forsøg, der vurderede IPC-behandling hos ammende mødre, 7 forsøg, der vurderede IPC med eller uden folsyre hos gravide kvinder, og 1 forsøg, der omfattede både gravide og ikke-gravide kvinder, omfattende i alt 400 gravide kvinder, der fik IPC.

Virkningen af og tolerancen ved Maltofer hos gravide kvinder er blevet dokumenteret i et randomiseret, ublindet multicenterforsøg med 80 forsøgspersoner (41, der modtog IPC) med jernmangelanæmi, der vurderede virkningen af og sikkerheden ved IPC i forhold til Fe(II)-sulfat. Ændring i Hb fra starttidspunktet til dag 60 og 90 var ens mellem behandlingsgrupperne, og det gennemsnitlige Hb-niveau på dag 90 var 11,89 g/dl og 11,70 g/dl i henholdsvis IPC- og Fe(II)-sulfatgrupperne. Generelt var bivirkninger mere almindelige med Fe(II)-sulfat end med IPC.

Virkningen af Maltofer til forebyggelse og behandling af anæmi er blevet bekræftet hos ammende mødre i et kontrolleret forsøg med IPC i forhold til en ubehandlet kontrolgruppe. Af disse blev 25 kvinder behandlet profylaktisk med IPC (100 mg jern/dag) i 3 måneder, mens de resterende 25 kvinder ikke modtog nogen jernbehandling. Mødre behandlet med IPC viste en betydelig forbedring (p < 0,001) i alle testede laboratorieparametre (f.eks. Hb, samlet jernbindingskapacitet i serum, serumferritin, TSAT, modermælksjern og lactoferrin), mens de i den ubehandlede kontrolgruppe ikke viste forbedring. Hos de IPC-behandlede mødre steg gennemsnits-Hb fra 11,1 til 12,4 g/dl (p < 0,001), og serumferritin steg fra 44,53 til 67,55 mikrog/l (p < 0,001); hos de ubehandlede mødre faldt gennemsnits-Hb fra 11,2 til 9,1 g/dl (p < 0,001), og serumferritin faldt fra 44,95 til 19,03 mikrog/l (p < 0,001). En lignende tendens blev observeret hos børn, der blev ammet, uden signifikante bivirkninger.

Spædbørn, børn og unge

Maltofer har vist sig at være effektivt til at øge Hb-niveauer hos spædbørn, børn og unge. Der blev udført atten kliniske forsøg med børn eller unge, hvor IPC-behandling blev kontrolleret i forhold til placebo (2 forsøg) eller i forhold til et andet jernpræparat (16 forsøg). Elleve yderligere kliniske forsøg vedrørende virkningen af IPC alene eller IPC Fol (1 forsøg) blev udført uden kontrolbehandling. Cirka 2.500 pædiatriske forsøgspersoner blev inkluderet, hvoraf ca. 1.400 deltagere fik Maltofer.

I forsøg frembragte Maltofer lignende stigninger i Hb-niveauer som dem, der blev set efter 2 til 6 måneders behandlinger med Fe(II)-sulfat eller Fe(II) protein-succinylat med en enkelt undtagelse. Stigningen i serumferritin var tilsvarende eller endnu større med Maltofer i visse forsøg, men et forsøg viste imidlertid en større stigning med Fe(II). Indtag af fødevarer har ikke vist en forringelse i Maltofer-virkningen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Jern fra IPC absorberes via en kontrolleret mekanisme. Stigning i serumjern efter anvendelse hænger ikke sammen med den samlede jernabsorption målt som inkorporation i Hb. Forsøg med radiomærket IPC har vist, at der er en god sammenhæng mellem procentdelen af erytrocytoptagelse (inkorporation i Hb) og absorption kvantificeret ved helkropstælling. Den højeste absorption af jern fra IPC er i tolvfingertarmen og jejunum. Som med andre orale jernpræparater faldt den relative absorption af jern fra IPC, målt som inkorporation i Hb, med stigende doser af jern. En sammenhæng mellem omfanget af jernmangel (dvs. serumferritinniveauer) og den relative mængde jern, der blev absorberet, blev også observeret (dvs. jo højere jernmangel, jo bedre er den relative absorption). I modsætning til jernholdige salte blev der ikke fundet nogen negativ indflydelse fra fødevarer på biotilgængeligheden af jern fra IPC i ikke-kliniske og kliniske forsøg. Ét klinisk forsøg viste en betydelig forøget biotilgængelighed af jern fra IPC, mens andre forsøg viste en positiv tendens, men ingen klinisk relevante virkninger ved samtidig indtag af fødevarer.

Fordeling

Jern, der absorberes i mave-tarm-kanalen, overføres til blodet, hvor det straks bindes til transferrin. Transferrinbundet jern fordeles til de steder, hvor der er behov for det, eller til opbevaringsorganer som lever og milt. Fordelingen af IPC efter absorption er blevet vist i et forsøg ved hjælp af tvilling-isotopteknik (55Fe og 59Fe).

Biotransformation

Det meste af jernet inkorporeres i det ilttransporterende protein hæmoglobin under erythropoiesis i knoglemarven eller opbevares som ferritin. Jern fra erytrocytter genanvendes i slutningen af deres levetid.

Nedbrydningsprodukterne fra polymaltose (maltose og gluconat) omdannes til glucose, der anvendes i den intermediære metabolisme.

Elimination

Det jern, der ikke absorberes, udskilles via fæces.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Renset vand

Saccharose

Flødearoma (indeholder propylenglycol og vanillin)

Natriummethylparahydroxybenzoat (E219)

Natriumpropylparahydroxybenzoat (E217)

Natriumhydroxid (for pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type III brun glasflaske med dråbeindsats og lukket med et manipulationssikret skruelåg.

Pakningsstørrelser: 30 ml (600 dråber).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vifor France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 Paris La Défense Cedex

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60790

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. april 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

15. juni 2023