

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Maltofer Fol 100 mg/0,35 mg žvýkácí tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 357 mg polymaltosum ferricum, ekvivalent 100 mg Ferrum-ion (3+) a 0,35 mg acidum folicum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 232 mg glukózy; celkové množství sodíku je 12 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tablety

Popis přípravku:

Hnědo-bíle skvrnité tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba nedostatku železa bez anémie (latentní nedostatek železa) a anémie z nedostatku železa (manifestní nedostatek železa). Prevence a profylaxe nedostatku železa a kyseliny listové před a během těhotenství a po porodu (během kojení).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba anémie z nedostatku železa u dětí nad 12 let a dospělých:

100 mg až 300 mg železa, 0,35 mg až 1,05 mg kyseliny listové (1 až 3 tablety) denně po dobu 3 až 5 měsíců až do dosažení normální hodnoty hemoglobinu (Hb). Potom má léčba několik týdnů pokračovat s použitím dávek předepisovaných při nedostatku železa bez anémie, aby byly doplněny zásoby železa.

Léčba anémie z nedostatku železa v těhotenství:

200 mg železa, 0,70 mg kyseliny listové až 300 mg železa, 1,05 mg kyseliny listové (2 až 3 tablety) denně až do dosažení normální hodnoty hemoglobinu (Hb). Potom má léčba pokračovat minimálně do konce těhotenství dávkou 100 mg železa, 0,35 mg kyseliny listové (1 tableta) denně, aby byly doplněny zásoby železa a pokryta zvýšená potřeba železa v těhotenství.

Léčba nedostatku železa bez anémie a prevence nedostatku železa a kyseliny listové:

100 mg železa, 0,35 mg kyseliny listové (1 tableta) denně. Pokud prevence vyžaduje menší dávku a zahrnuje pouze nedostatek železa, lze použít Maltofer sirup (který neobsahuje kyselinu listovou).

Pediatrická populace

Podávání přípravku Maltofer Fol žvýkáci tablety nebylo u dětí ve věku 12 let a mladších hodnoceno. Z toho důvodu se použití přípravku Maltofer Fol žvýkáci tablety u dětí ve věku 12 let a mladších nedoporučuje.

Zvláštní populace

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, starších pacientů a u pacientů s prokázanou významnou gastrointestinální poruchou či s takovou poruchou v anamnéze nejsou dostupné buď žádné, nebo jen velmi omezené údaje z klinických studií. Vezmeme-li v úvahu zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh, žádné skutečnosti nenaznačují, že by bezpečnostní profil a profil účinnosti přípravku Maltofer Fol byl u těchto pacientů jiný; proto nejsou u těchto populací pacientů potřebná žádná specifická doporučení týkající se dávkování.

Způsob podání

Denní dávku lze rozdělit do dílčích dávek nebo jí lze užít najednou. Jídlo a pití nemá na vstřebávání železa z přípravku Maltofer Fol vliv. Přípravek Maltofer Fol je možné užívat bez jídla i s jídlem. Doporučuje se však užívat přípravek Maltofer Fol během jídla nebo bezprostředně po něm. Mohou se tím zmírnit gastrointestinální nežádoucí účinky. Maltofer Fol žvýkáci tablety lze žvýkat nebo je lze spolknout vcelku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na polymaltosum ferricum, kyselinu listovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nadměrná zátěž železem, například hemochromatóza, hemosideróza.

Poruchy využití železa, například anémie z otravy olovem, sideroachrestická anémie, talasémie.

Anémie nezpůsobená nedostatkem železa, například hemolytická anémie nebo megaloblastová anémie způsobená nedostatkem vitamínu B₁₂.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Během léčby přípravkem Maltofer Fol může dojít k tmavému zbarvení stolice; to však nemá žádný klinický význam.

Maltofer Fol obsahuje kyselinu listovou a může maskovat nedostatek vitamínu B₁₂.

Anémii mohou způsobovat infekční nebo nádorová onemocnění. Vzhledem k tomu, že železo lze použít pouze po vyléčení primárního onemocnění, je doporučeno provést vyhodnocení přínosů a rizik.

Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Může být škodlivý pro zuby.

Přípravek Maltofer Fol žvýkáci tablety obsahuje 12 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Informace pro diabetiky

Neočekává se, že příjem přípravku Maltofer Fol bude mít u pacientů s diabetem vliv na každodenní léčbu inzulínem. Jedna žvýkáci tableta obsahuje 0,03 chlebové jednotky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve třech studiích na lidech (zkřížené studie, 22 pacientů ve studii) byly hodnoceny interakce polymaltosum ferricum (s kyselinou listovou a bez ní) s tetracyklinem a hydroxidem hlinitým. Nebylo

pozorováno žádné významné snížení absorpce tetracyklinu. Koncentrace tetracyklinu v plazmě neklesla pod hodnotu minimální inhibiční koncentrace nezbytné pro bakteriostázu. Absorpce železa z polymaltosum ferricum nebyla hydroxidem hlinitým ani tetracyklinem snížena. Polymaltosum ferricum lze tedy podávat současně s tetracyklinem nebo jinými fenolickými sloučeninami i s hydroxidem hlinitým.

Studie na potkaních neprokázaly žádné interakce polymaltosum ferricum s tetracyklinem, hydroxidem hlinitým, acetylsalicylátem, sulfasalazinem, uhličitánem vápenatým, octanem vápenatým a fosforečnanem vápenatým v kombinaci s vitamínem D₃, bromazepamem, aspartátem hořečnatým, D-penicilaminem, metyldopou, paracetamolem a auranofinem.

Podobně nebyly ve studiích *in vitro* pozorovány žádné interakce polymaltosum ferricum se složkami potravin, jako jsou například kyselina fytoová, kyselina šťavelová, tanin, alginát sodný, cholin a cholinové soli, vitamín A, vitamín D₃ a vitamín E, sójový olej a sójová mouka. Tyto výsledky naznačují, že polymaltosum ferricum může být užíván během jídla nebo bezprostředně po něm.

Test detekce okultního krvácení (pro hemoglobin selektivní) není narušen, a proto není nutné léčbu přerušovat.

Současné podávání parenterálního železa a přípravku Maltofer Fol není doporučeno, protože absorpce perorálně podaného železa by se snížila.

Léčba kyselinou listovou může zvýšit metabolismus fenytoinu, což vede ke snížení koncentrace fenytoinu v séru, zejména u pacientů s deficitem kyseliny listové. Ačkoli tato interakce obvykle není klinicky významná, může u některých pacientů dojít ke zvýšení frekvence záchvatů. Každý pacient, který užívá fenytoin nebo jiné antikonvulzivní léky, se má před užitím přípravku s kyselinou listovou poradit s lékařem.

Bylo hlášeno, že souběžné podání chloramfenikolu a kyseliny listové může u pacientů s nedostatkem folátu vést k opačné hematopoetické reakci na kyselinu listovou. I když význam a mechanismus této interakce není jasný, u pacientů, kteří užívají oba přípravky, je třeba pečlivě sledovat hematologickou reakci na kyselinu listovou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje z klinických studií o používání přípravku Maltofer Fol u těhotných žen v prvním trimestru. K dnešnímu dni nejsou k dispozici žádné zprávy o závažných nežádoucích účincích přípravku Maltofer Fol v terapeutických dávkách při léčbě anémie v těhotenství. U zvířat nebylo prokázáno žádné riziko pro plod ani matku (viz bod 5.3).

Studie u těhotných žen po prvním trimestru neprokázaly žádné nežádoucí účinky na matku a/nebo novorozence (viz bod 5.1). Proto je negativní vliv na plod při podávání přípravku Maltofer Fol nepravděpodobný.

Kojení

Mateřské mléko přirozeně obsahuje železo, které je vázáno na laktoferin. Není známo, jaké množství železa přechází z polymaltosum ferricum do mateřského mléka. Není pravděpodobné, že by podávání přípravku Maltofer Fol kojícím ženám způsobilo u kojenců nežádoucí účinky.

Jako preventivní opatření mají ženy v plodném věku a těhotné a kojící ženy přípravek Maltofer Fol používat pouze po konzultaci s lékařem. Doporučuje se provést vyhodnocení přínosů a rizik.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné relevantní studie. Není však pravděpodobné, že by přípravek Maltofer Fol měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Maltofer Fol byla hodnocena v metaanalýze 24 publikací nebo zpráv o klinických studiích zahrnujících celkový počet 1 473 exponovaných pacientů.

Zásadní nežádoucí účinky léčiva, jež byly v těchto hodnoceních hlášeny, lze zařadit do čtyř tříd orgánových systémů (viz tabulka 1).

Dobře známým nežádoucím účinkem léčiva po perorálním podání přípravků obsahujících železo je změna zbarvení stolice; tento jev se však nepokládá za klinicky relevantní a bývá podhlašován. Dalšími často pozorovanými nežádoucími účinky léčiva jsou gastrointestinální poruchy (průjem, nauzea, bolest břicha a zácpa).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky léčiva zjištěné v klinických hodnoceních a v období po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Frekvence neznámá⁽⁷⁾
Poruchy imunitního systému					Anafylaktická reakce ⁽⁷⁾
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy	Třes	
Gastrointestinální poruchy	Změna zbarvení stolice ⁽¹⁾	Průjem, nauzea, bolest břicha ⁽²⁾ , zácpa	Zvracení ⁽³⁾ , změna zbarvení zubů, gastritida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Pruritus, vyrážka ^(4, 5) , kopřivka ⁽⁵⁾ , erytém ⁽⁵⁾		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Svalový spasmus ⁽⁶⁾ , myalgie	

1 Změna zbarvení stolice byla v metaanalýze hlášena s nižší frekvencí, jde však o dobře známý účinek léčiva při perorální léčbě železem obecně. Proto byl tento účinek zařazen do kategorie nežádoucích účinků s velmi častou frekvencí.

2 Zahrnuje bolest břicha, dyspepsii, epigastrický diskomfort, břišní distenzi.

3 Zahrnuje zvracení a regurgitaci.

4 Zahrnuje vyrážku, makulózní vyrážku a vezikulózní vyrážku.

5 Nežádoucí účinky vycházející ze spontánního hlášení po uvedení přípravku na trh s odhadovanou incidencí < 1/491 pacientů (horní hranice 95% intervalu spolehlivosti).

6 Zahrnuje mimovolní svalové kontrakce.

7 Frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování je intoxikace nebo akumulace železa u přípravku Maltofer Fol kvůli nízké toxicitě polymaltosum ferricum (např. u myši nebo potkanů: smrtelná dávka, 50 % (LD₅₀) > 2 000 mg Fe/kg tělesné váhy) a řízenému vychytávání železa aktivním vstřebáváním, řízeném požadavky a omezujícím příjem železa, nepravděpodobná. Nebyly hlášeny žádné případy náhodné otravy s fatálními následky.

Bylo hlášeno, že nadměrná dávka kyseliny listové může způsobit změny centrálního nervového systému (a to změny mentálního stavu, změny spánkového režimu, podrážděnost a hyperaktivitu), nauzeu, břišní distenzi a flatulenci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemik a, železo v kombinaci s kyselinou listovou, komplex železa s isomaltosou a kyselina listová.

ATC kód: B03AD04

Mechanismus účinku

V polymaltosum ferricum je polynukleární jádro hydroxidu železitého na povrchu obklopeno množstvím nekovalentně vázaných molekul polymaltózy, v důsledku čehož dosahuje celková průměrná molekulová hmotnost přibližně 50 kDa. Polynukleární jádro polymaltosum ferricum má strukturu podobnou struktuře fyziologického proteinu feritinu (ukazatele stavu zásob železa). Polymaltosum ferricum je stabilní komplex a ve fyziologických podmínkách neuvolňuje velké množství železa. V důsledku velikosti jeho molekul je rozsah difúze polymaltosum ferricum přes slizniční membránu asi 40násobně nižší než u většiny solí dvojmocného železa rozpustných ve vodě, existujících ve formě vodného roztoku jako iontový komplex hexaqua-železnatý. Železo z komplexu polymaltosum ferricum je ve střevě absorbováno prostřednictvím aktivního mechanismu.

Kyselina listová (folát) je členem skupiny vitamínů B. Je prekurzorem tetrahydrofolátu, což je koenzym různých metabolických procesů, včetně biosyntézy purinů a thymidylátů nukleových kyselin; je potřebná pro syntézu nukleoproteinů a udržení normální erytropoézy.

Farmakodynamické účinky

Absorbované železo se váže na transferin a využívá se k syntéze Hb v kostní dřeni nebo se ukládá, především v játrech, kde se váže na feritin.

Informace o farmakodynamických vlastnostech při interakci s jinými léky viz bod 4.5.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost polymaltosum ferricum s kyselinou listovou nebo bez ní při prevenci a léčbě anemie z nedostatku železa během těhotenství byla prokázána v několika kontrolovaných klinických studiích provedených u těhotných žen s nedostatkem železa i těhotných žen, které měly železa dostatek. Komplex polymaltosum ferricum s kyselinou listovou i bez ní byl rovněž hodnocen u dospívajících a u kojících matek.

Studie u dospívajících

V placebem kontrolované studii provedené u 120 dospívajících ve věku 15 až 18 let (60 chlapců, 60 dívek) se prokázalo, že komplex polymaltosum ferricum zlepšil hladinu železa u dospívajících s nedostatkem železa (s anemií i bez ní). Jedinci byli rozděleni do 4 skupin s 30 subjekty na skupinu: kontrolní skupina s placebem, kontrolní skupina se suplemtem, skupina s nedostatkem železa (saturace transferinu (TSAT) < 16 %; Hb ≥ 115 g/l u chlapců, Hb ≥ 105 g/l u děvčat) a skupina s nedostatkem železa a anemií. Třem skupinám s aktivní léčbou byl po dobu 8 měsíců 6 dní v týdnu podáván komplex polymaltosum ferricum 100 mg železa/den. Na konci studie vykázaly všechny tři

léčebné skupiny ve srovnání se skupinou s placebem významné zvýšení parametrů železa, včetně korekce nedostatku železa a anemie. Nebyly hlášeny žádné gastrointestinální nežádoucí účinky.

Těhotné a kojící ženy

Ve prospěch účinnosti a bezpečnosti polymaltosum ferricum vypovídá otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie provedená u 80 těhotných žen s anemií z nedostatku železa ($Hb \leq 105$ g/l, hladina feritinu v séru ≤ 15 ng/ml). Pacientky byly randomizovány v poměru 1:1 a byl jim podáván buď komplex polymaltosum ferricum ($n = 39$) nebo síran železnatý ($n = 41$), v každé skupině 100 mg železa dvakrát denně během jídla či po jídle po dobu 90 dní. Ve skupině s komplexem polymaltosum ferricum se hodnota Hb zvýšila z $96,4 \pm 8,9$ g/l ve výchozím stavu na $103,0 \pm 7,0$ g/l v den 30, $110,5 \pm 7,5$ g/l v den 60 a $118,9 \pm 5,3$ g/l v den 90. V téže skupině dosáhla hladina feritinu v séru v den 90 hodnoty $17,9 \pm 3,9$ ng/ml. Nežádoucí účinky byly významně méně časté ve skupině s komplexem polymaltosum ferricum než ve skupině se síranem železnatým; došlo k nim u 12 (29,3 %) resp. 22 (56,4 %) pacientek ($p = 0,015$). Adherence pacientek k léčbě byla významně lepší ve skupině s komplexem polymaltosum ferricum. V den 90 byl průměrný počet tablet/obalů vrácených ve skupině s komplexem polymaltosum ferricum významně nižší než průměrný počet tablet vrácených ve skupině se síranem železnatým (1,53 resp. 2,97 $p = 0,015$).

Ve studii, již se účastnilo 90 neanemických těhotných žen (ve třetím až pátém měsíci těhotenství), byla 8týdenní léčba přípravkem Maltofer Fol (100 mg železa a 0,35 mg kyseliny listové denně) srovnávána s léčbou síranem železnatým (105 mg železa/den) plus 0,305 mg kyseliny listové a 500 mg vitamínu C a léčbou fumarátem železnatým (100 mg železa/den) plus 0,3 mg kyseliny listové a 0,3 mg kyanokobalaminu. Na konci léčby nebyly mezi léčebnými skupinami pozorovány žádné významné rozdíly hodnot Hb, hematokritu, TSAT či hladiny feritinu v séru. Léčba přípravkem Maltofer Fol udržovala hladinu Hb nad hodnotou 120 g/dl a hladina folátů se zvýšila ze $17,71 \pm 12,52$ nmol/l ve výchozím stavu na $38,90 \pm 36,39$ nmol/l na konci studie.

Účinnost přípravku Maltofer Fol byla srovnávána s účinností síranu železnatého při léčbě mírné anemie z nedostatku železa ($Hb 90\text{--}110$ g/l) u 39 těhotných žen v průběhu třetího trimestru. Pacientky byly náhodně zařazeny buď do skupiny, již byl podáván Maltofer Fol v dávce 100 mg železa denně, nebo do skupiny, které byly podávány tablety síranu železnatého s dávkou 210 mg železa denně, a to po dobu 30 dní. Na konci studie se hodnota Hb ve skupině s přípravkem Maltofer Fol zvýšila o 21,6 g/l ($p < 0,05$) a ve skupině se síranem železnatým o 16,2 g/l ($p < 0,05$); rozdíl mezi léčebnými skupinami nebyl významný ($p > 0,05$). Saturace feritinu a transferinu se v obou léčebných skupinách také zlepšila. Hladina feritinu v séru u obou skupin klesla, avšak zůstala v normálním rozmezí. Pokles hladiny feritinu byl významně vyšší ve skupině se síranem železnatým ($p < 0,05$). Nežádoucí účinky, mimo jiné nauzea a zácpa, byly hlášeny pouze ve skupině se síranem železnatým.

V kontrolované studii byla profylaktická léčba 100 mg železa/den ve formě přípravku Maltofer Fol (kombinovaná s pokyny týkajícími se výživy) srovnávána s účinky stravy bohaté na železo obsahující ekvivalent 100 mg železa. Pacientky ($n = 80$) byly na počátku studie mezi 16. a 24. týdnem těhotenství a léčbu podstupovaly až do porodu. Výchozí hodnoty Hb byly u obou skupin podobné ($122,2 \pm 10$ g/l u skupiny s přípravkem Maltofer Fol vs. 124 ± 10 g/l u skupiny s upravenou stravou; $p = 0,452$). Po 4 měsících hladina Hb u obou skupin klesla, skupina léčená přípravkem Maltofer Fol si však uchovala statisticky významně vyšší hodnoty Hb ($115,4 \pm 8,9$ g/l u skupiny s přípravkem Maltofer Fol vs. $109 \pm 10,6$ g/l u skupiny s upravenou stravou; $p = 0,005$). Kromě toho se incidence anemie ($Hb < 110$ g/l) ve skupině, již byly dány specifické pokyny ohledně stravy, zvýšila v průběhu studie z 5 % na 65 %, zatímco ve skupině s přípravkem Maltofer Fol se výskyt anemie zvýšil jen nepatrně z 22,5 % na 30 %.

Ve studii Al et al, provedené v roce 2005, byla u 90 těhotných žen s anemií z nedostatku železa ($Hb 80\text{--}105$ g/l; feritin v séru < 13 ng/ml) srovnávána perorální léčba železem ve formě komplexu polymaltosum ferricum (plus suplement s kyselinou listovou) s intravenózní léčbou železem ve formě oxidu železitého se sacharózou (plus suplement s kyselinou listovou). Ve skupině s perorálně podávaným komplexem polymaltosum ferricum ($n = 45$) bylo pacientkám podáváno 300 mg železa denně plus 0,5 mg kyseliny listové. Ve skupině s intravenózním podáváním ($n = 45$) byly dávky stanoveny na základě aktuálních hodnot Hb, tělesné hmotnosti pacientek a cílové hodnoty Hb (110 g/l);

medián podávaných dávek byl 600 mg železa. Všechny pacientky byly na začátku léčby v třetím trimestru a v léčbě pokračovaly do porodu. Obě skupiny vykázaly během studie významné zvýšení hodnot Hb; toto zvýšení však bylo ve všech časových bodech měření vždy významně vyšší u skupiny s intravenózním podáváním než u skupiny s perorálním podáváním komplexu polymaltosum ferricum. V týdnu 4 dosáhlo cílové hodnoty Hb (110 g/l) 20 % (n = 9) pacientek s perorálně podávaným komplexem polymaltosum ferricum a 62,2 % pacientek (n = 28) s intravenózně podávaným železem ($p < 0,001$ mezi skupinami). Při porodu dosáhlo cílové hodnoty Hb 62,2 % (n = 28) pacientek s perorálně podávaným komplexem polymaltosum ferricum a 95,6 % (n = 43) pacientek s intravenózní léčbou ($p < 0,001$ mezi skupinami). Hladina feritinu se zvýšila u obou skupin, zvyšovala se však rychleji a dosáhla významně vyšších hodnot ve skupině s intravenózním podáváním železa. Oba druhy léčby byly dobře snášeny, incidence symptomů gastrointestinálních poruch však byla vyšší ve skupině s perorálním podáváním komplexu polymaltosum ferricum než ve skupině s intravenózním podáváním železa.

Kontrolovaná studie komplexu polymaltosum ferricum bez kyseliny listové ve srovnání s neléčenou kontrolní skupinou zahrnovala 50 zdravých, neanemických kojících matek s normálními ukazateli krevního obrazu, hladinou feritinu v séru vyšší než 30 ng/ml a dostatečným množstvím mateřského mléka. Studie hodnotila účinnost a bezpečnost komplexu polymaltosum ferricum u kojících matek a jejich dětí. Dvaceti pěti ženám byl po dobu 3 měsíců podáván komplex polymaltosum ferricum (100 mg železa/den), zbývajícím 25 ženám nebyl podáván žádný přípravek obsahující železo. U matek léčených komplexem polymaltosum ferricum se po 3 měsících průměrná hodnota Hb zvýšila ze $111 \pm 0,41$ na $124 \pm 0,56$ g/l a hladina feritinu v séru stoupla ze $44,53 \pm 1,12$ na $67,55 \pm 1,2$ ng/ml ($p < 0,001$ pro všechny parametry). U neléčených matek klesla průměrná hodnota Hb ze $111,5 \pm 0,35$ na $91,1 \pm 0,38$ g/l a hladina feritinu v séru se snížila ze $44,95 \pm 1,69$ na $19,03 \pm 1,54$ ng/ml ($p < 0,001$ pro všechny parametry). U matek léčených komplexem polymaltosum ferricum bylo pozorováno významné zvýšení ($p < 0,001$) hladiny železa v mateřském mléku ($12,3 \pm 0,1$ na $20,4 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/l}$) a laktoferinu ($3,75 \pm 0,05$ na $3,96 \pm 0,03$ g/l). Podobný trend byl po 3 měsících pozorován u kojených dětí, kdy došlo k významnému poklesu hodnoty Hb ($167,1 \pm 0,45$ g/l ve výchozím stavu vs. $125,9 \pm 0,59$ g/l) a hladiny feritinu v séru (ze $151,5 \pm 1,51$ ng/ml na $95,99 \pm 1,44$ ng/ml), když matkám nebylo podáváno železo ($p < 0,001$ pro všechny parametry). Novorozenci matek, jimž byl podáván komplex polymaltosum ferricum, vykazovali po 3 měsících léčby normální hodnoty Hb a parametrů železa. U žádné z matek ani dětí nebyly hlášeny žádné významné nežádoucí účinky léčby komplexem polymaltosum ferricum.

Tyto výsledky potvrdila jiná studie kojících matek s mírnou anemií z nedostatku železa v 7. až 12. týdnu po porodu. Čtrnáct žen bylo léčeno přípravkem Maltofer Fol v dávce 300 mg železa denně, snížené po 2,5 až 3 měsících léčby o polovinu. Další 7 kojících matek bylo léčeno pouze komplexem polymaltosum ferricum (bez kyseliny listové). 3,5 až 4 měsíce po léčbě se hematologické parametry matek zvýšily na hodnoty v normálním rozmezí (např. hodnota Hb se zvýšila z $91 \pm 2,1$ na $121 \pm 1,6$ g/l, hladina feritinu v séru ze 6 (2–12) na 34 (28–61) ng/ml) a hladina železa a laktoferinu měřená v mateřském mléce se zlepšila. U kojených dětí se rovněž zlepšily ukazatele červených krvinek – hodnota Hb vzrostla ze $114,1 \pm 1,8$ g/l ve výchozím stavu na $124,3 \pm 2,9$ g/l na konci studie.

Účinnost a snášenlivost přípravku Maltofer Fol byla rovněž prokázána u starších pacientů (ve věku 60 až > 75 let) s anemií z nedostatku železa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Železo v léčivé látce komplex hydroxidu železitého a polymaltózy není v gastrointestinálním traktu přítomno jako volné železo a neabsorbuje se do těla difúzí jako soli dvojmocného železa. Místo toho se železo z polymaltosum ferricum vstřebává kontrolovaným mechanismem, jenž předchází nadměrné absorpci železa v případě předávkování přípravkem Maltofer Fol.

Zvýšení hladiny železa v séru po podání nekoreluje s celkovou absorpcí železa měřenou jako inkorporace do Hb. Studie s radioaktivně značeným komplexem polymaltosum ferricum ukázaly, že mezi procentuální hodnotou vychytávání erytrocytů (inkorporace do Hb) a absorpcí kvantifikovanou

celotělovým počtem existuje dobrá korelace. K nejvyšší absorpci železa dochází v duodenu a jejunu. Stejně jako u jiných perorálně podávaných přípravků obsahujících železo se relativní absorpce železa z komplexu polymaltosum ferricum, měřená jako inkorporace do Hb, se stoupajícími dávkami železa snižovala. Pozorována byla rovněž korelace mezi rozsahem nedostatku železa (tj. hladina feritinu v séru) a relativním množstvím absorbovaného železa (tj. čím vyšší nedostatek železa, tím lepší relativní absorpce). V neklinických a klinických studiích bylo zjištěno, že na rozdíl od solí dvojmocného železa neměla strava negativní dopad na biologickou dostupnost železa z komplexu polymaltosum ferricum. Jedna klinická studie prokázala významně zvýšenou biologickou dostupnost železa z komplexu polymaltosum ferricum; další studie prezentovaly pozitivní trend, avšak žádné klinicky relevantní účinky současného příjmu potravy.

Kyselina listová se absorbuje především v tenkém střevě, zejména v duodenu a jejunu. U dávky 0,35 mg lze očekávat absorpci přibližně 80 %.

Nejvyšší koncentrace v krvi dosahuje kyselina listová do 30 až 60 minut. Ve studii s podáním jedné dávky u 12 zdravých dospělých žen bylo prokázáno, že se kyselina listová ze žvýkacích tablet s komplexem polymaltosum ferricum Fol (100 mg železa, 0,35 mg kyseliny listové) rychle absorbovala; maximální koncentrace folátů v plazmě (11 ng/ml) byla zaznamenána 0,75 hodiny po podání dávky.

Distribuce

Železo absorbované v gastrointestinálním traktu přechází do krve, kde se okamžitě váže na transferin. Železo navázané na transferin je pak distribuováno buď na místa s potřebou železa nebo do zásobních orgánů, jako jsou játra nebo slezina.

Distribuci komplexu polymaltosum ferricum po absorpci představila studie vycházející z techniky dvou izotopů (^{55}Fe a ^{59}Fe).

Biotransformace

Většina železa se v průběhu erythropoézy v kostní dřeni inkorporuje do transportního proteinu hemoglobinu přepravujícího kyslík nebo se ukládá ve formě feritinu. Železo z erytrocytů se recykluje na konci jejich životního cyklu. Produkty rozkladu polymaltózy (maltóza a glukonát) se mění na glukózu, která se využívá v intermediárním metabolismu.

Kyselina listová se metabolizuje mimo jiné ve střevních a jaterních buňkách. Vzniklé foláty, vázané na transportní proteiny, se pak distribuují do všech orgánů.

Eliminace

Neabsorbované železo se vylučuje stolicí.

Kyselina listová se eliminuje ledvinami a také gastrointestinálním traktem.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Nejsou dostupné žádné údaje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po podání jedné dávky, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dextrát, mikrokrystalická celulóza, kakao, natrium-cyklamát, makrogol 6000, mastek, vanilin a čokoládové aroma.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roků

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávat při teplotě do 25 °C v původním vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Oboustranný Al blistr, krabička

Velikost balení: 30 tablet

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

12/318/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

22.9.2003 / 9.5.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2021