

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Maltofer 10 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje polymaltosum ferricum 35,7 mg, což odpovídá ferrum (Fe^{3+}) 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml sirupu obsahuje sacharózu 200 mg, sorbitol 280 mg, etanol 96% 3,25 mg, metylparaben (E 218) 0,583 mg a propylparaben (E 216) 0,167 mg; celkové množství sodíku je 1,2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

sirup
tmavě hnědý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba nedostatku železa bez anémie (latentní nedostatek železa) a anémie z nedostatku železa (manifestní nedostatek železa) u dospělých pacientů, dospívajících a dětí.
Přípravek je těhotným možné podávat preventivně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba anémie z nedostatku železa:

Léčba trvá asi 3 až 5 měsíců, dokud není dosaženo normální hodnoty hemoglobinu (Hb). Potom má léčba několik týdnů pokračovat s použitím dávek předepisovaných při nedostatku železa bez anémie, aby byly doplněny zásoby.

Léčba anémie z nedostatku železa v těhotenství:

Léčba má pokračovat až do dosažení normální hodnoty hemoglobinu. Potom má pokračovat minimálně do konce těhotenství s použitím dávkování předepsaného při nedostatku železa bez anémie, aby byly doplněny zásoby železa a pokryta zvýšená potřeba železa v těhotenství.

Léčba nedostatku železa bez anémie:

Léčba trvá 1 až 2 měsíce.

Tabulka 1: Dávkování u dětí a dospělých:

Pacient	Léčba anémie z nedostatku železa	Léčba nedostatku železa bez anémie	Prevence nedostatku železa
Děti do 1 roku	2,5–5 ml (25–50 mg železa) denně	– *	– *
Děti ve věku 1–12 let	5–10 ml (50–100 mg železa) denně	2,5–5 ml (25–50 mg železa) denně	– *
Děti starší 12 let a dospělí	10–30 ml (100–300 mg železa) denně	5–10 ml (50–100 mg železa) denně	– *
Těhotné ženy	20–30 ml (200–300 mg železa) denně	10 ml (100 mg železa) denně	5–10 ml (50–100 mg železa) denně

* Kvůli nízkému dávkování lze k léčbě a prevenci nedostatku železa bez anémie u dětí a k prevenci nedostatku železa u dětí a dospělých použít pouze železo ve formě kapek (např. Maltofer perorální kapky).

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 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 vliv. Přípravek Maltofer je možné užívat bez jídla i s jídlem. Doporučuje se však užívat přípravek Maltofer během jídla nebo bezprostředně po něm. Mohou se tím zmírnit gastrointestinální nežádoucí účinky.

Maltofer lze míchat s ovocnými a zeleninovými šťávami a s dětskou nebo kojeneckou stravou. Mírná změna barvy po smíchání nemá vliv na chuť šťáv nebo dětské stravy ani na účinnost přípravku Maltofer.

Smísení přípravku Maltofer s tekutou stravou také pomáhá předcházet zabarvení zubů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na polymaltosum ferricum 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 opatření pro použití

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.

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

Maltofer sirup obsahuje:

- Metylparaben a propylparaben
Mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

- **Sacharózu**
Obsahuje 200 mg sacharózy v 1 ml. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat. Sacharóza může být škodlivá pro zuby.
- **Sodík**
Obsahuje 1,2 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,06 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.
- **Sorbitol**
Obsahuje 0,28 g sorbitolu v 1 ml. Sorbitol může způsobit zažívací obtíže a mít mírný projímavý účinek. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.
- **Alkohol 96 %**
Tento léčivý přípravek obsahuje 3,4 mg alkoholu (ethanolu) v jednom ml, což odpovídá 34 mg/10 ml (%w/v). Množství alkoholu v 10 ml (100 mg železa) tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo 1 ml vína.
Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

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 bakterioostázu. 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 fytová, 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. Mléko nemá na vstřebávání železa z přípravku Maltofer vliv. Přípravek Maltofer lze tudíž smísit s mateřským nebo kravským mlékem.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné údaje z klinických studií o používání přípravku Maltofer u těhotných žen v prvním trimestru. K dnešnímu dni nejsou k dispozici žádné zprávy o závažných nežádoucích účincích přípravku Maltofer 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 matky a/nebo novorozence (viz bod 5.1). Proto je negativní vliv na plod při podávání přípravku Maltofer nepravděpodobný (viz bod 5.3).

Kojení

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

Jako preventivní opatření mají ženy v plodném věku a těhotné a kojící ženy přípravek Maltofer užívat pouze po konzultaci s lékařem nebo lékárníkem. 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 měl nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost a snášenlivost přípravku Maltofer 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 2).

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 2: 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)
Poruchy nervového systému			Bolest hlavy	Třes
Gastro-intestinální 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.

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 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 příjmem železa, nepravděpodobná. Nebyly hlášeny žádné případy náhodné otravy s fatálními následky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, perorální přípravky obsahující trojmocné železo, komplex železa s isomaltosou.
ATC kód: B03AB05

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 obsahující železo 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 difuze 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.

Farmakodynamické účinky

Absorbované železo se váže na transferin a využívá se k syntéze hemoglobinu 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 přípravku Maltofer při normalizaci Hb a doplňování hladiny zásob železa byla prokázána v početných randomizovaných, placebem nebo referenčním přípravkem kontrolovaných klinických studiích provedených u dospělých a dětí s různou hladinou železa. Do těchto hodnocení se zapojilo více než 3 800 účastníků, z nichž přibližně 2 300 byl podáván přípravek Maltofer.

Dospělí a starší pacienti

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích přípravek Maltofer (200 mg železa/den) významně zvýšil u neanemických dospělých s nedostatkem železa po 8 týdnech léčby hodnoty Hb a po 6 měsících léčby hladinu feritinu v séru.

Ve studiích kontrolovaných referenčním přípravkem a zahrnujících > 300 dospělých pacientů léčených přípravkem Maltofer (100 až 200 mg železa/den) došlo v důsledku léčby Maltoferem k významnému zvýšení hodnot Hb, podobnému nárůstu, jenž byl zaznamenán po 3 týdnech až 6 měsících léčby síranem železnatým nebo fumarátem železnatým.

Ukázalo se, že účinnost Maltoferu se zvyšovala v závislosti na dávce; normálních hodnot Hb dosáhlo více pacientů užívajících 200 mg než pacientů užívajících 100 mg železa ve formě Maltoferu. Rovněž doba potřebná k dosažení normální hodnoty Hb byla tím kratší, čím vyšší byla dávka.

Bylo prokázáno, že přípravek Maltofer byl dobře snášen a vyvolával méně nežádoucích účinků, zejména v gastrointestinálním traktu, než přípravky s dvojmocným železem.

Placebem kontrolované klinické studie u dospělých

V randomizované, jednoduše zaslepené studii bylo 46 dárců krve s normální hodnotou Hb (≥ 135 g/l) a buď normální (hladina feritinu v séru 50–150 ng/ml; $n = 23$) nebo nedostatečnou (hladina feritinu v séru < 20 ng/ml; $n = 23$) zásobou železa randomizováno buď do skupiny léčené žvýkacími tabletami Maltofer (100 mg železa dvakrát denně s jídlem) nebo do skupiny, jíž bylo podáváno odpovídající placebo, a to celkem po dobu 8 týdnů. U jedinců s nedostatkem železa užívajících Maltofer ($n = 11$) bylo ve srovnání s jedinci užívajícími placebo ($n = 12$) pozorováno významné zvýšení hodnoty Hb (ze 143 na 150 g/l; $p = 0,03$) a doplnění tělesných zásob železa (zvýšení hladiny feritinu v séru ze 16,2 na 43,2 ng/ml; $p = 0,002$). U jedinců s normální zásobou železa nevykázal přípravek Maltofer ($n = 11$) ani placebo ($n = 12$) významný účinek. Léčba žvýkacími tabletami Maltofer byla dobře snášena, nebyly hlášeny žádné symptomy gastrointestinálních poruch.

V 6měsíční, dvojitě zaslepené, randomizované studii bylo 48 pacientů mužského pohlaví s nedostatkem železa, definovaným jako hladina feritinu v séru ≤ 30 ng/ml, randomizováno k léčbě tabletami Maltofer (200 mg železa/den), mikrotobolkami síranu železnatého (180 mg železa/den) nebo placebem podávaným s jídlem a s 50 mg kyseliny askorbové. 6měsíční hodnocení dokončilo čtyřicet pět jedinců ($n = 15$ v každé skupině). V 6. měsíci bylo výsledkem léčby Maltoferem zvýšení hodnoty Hb (+3,3 g/l; $p < 0,05$ vs. placebo). Zvýšení hladiny feritinu v séru činilo ve skupině s Maltoferem 27,4 ng/ml ($p < 0,05$ vs. placebo). Léčba tabletami Maltoferu byla dobře snášena a vyvolávala méně symptomů gastrointestinálních poruch než běžné přípravky se síranem železnatým.

Krátkodobé, referenčním přípravkem kontrolované studie (trvající < 12 týdnů)

Ve dvojitě zaslepené, dvojitě maskované studii bylo 121 dospělých s anemií z nedostatku železa (definovanou jako Hb o hodnotě 85–120 g/l, střední obsah hemoglobinu v erytrocytu (MCH) < 28 pg a/nebo střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu < 33 g/dl) randomizováno k léčbě tabletami Maltoferu (100 mg železa dvakrát denně s jídlem; $n = 60$) nebo k léčbě standardní dávkou síranu železnatého (60 mg železa 3krát denně 30 minut před jídlem; $n = 61$) po dobu 9 týdnů. V souboru podle protokolu ($n = 80$) došlo v 3. týdnu ve skupině s Maltoferem ($p = 0,01$) k významnému zvýšení průměrné hodnoty Hb ze 107,4 g/l na 113,4 g/l. V 9. týdnu byla průměrná hodnota Hb ve skupině s Maltoferem 120,3 g/l ($p < 0,05$ vs. 3 týdny). V souboru podle původního léčebného záměru ($n = 52$ v každé skupině) se po 9 týdnech ve skupině s Maltoferem hodnoty Hb významně zvýšily ze 108,9 g/l na 121,1 g/l ($p < 0,0001$). Nejčastějším nežádoucím účinkem souvisejícím s léčbou Maltoferem byl průjem ($n = 5$).

Studie kontrolované referenčním přípravkem trvající ≥ 12 týdnů

V otevřené, randomizované studii s jedním centrem a paralelními skupinami byla u 143 anemických dárců krve (Hb < 136 g/l u mužů, Hb < 120 g/l u žen; hladina feritinu v séru < 20 ng/ml) srovnávána léčba kapkami Maltofer se sirupem síranu železnatého, 100 mg železa dvakrát denně po dobu 12 týdnů. Hodnoty Hb, středního objemu erytrocytu (MCV) a MCH se u obou léčebných skupin zvýšily v podobném rozsahu. Nárůst hladiny feritinu v séru činil u skupiny s Maltoferem 2,6 ng/ml. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla intolerance projevující se v gastrointestinálním traktu, jež byla významně méně častá u léčby Maltoferem (44,7 % u skupiny se síranem železnatým vs. 8,6 – 17,5 % u skupiny s Maltoferem; $p < 0,0001$).

Ve 12týdenní randomizované studii byly hodnoceny dvě dávky žvýkacích tablet Maltoferu (100 mg jednou resp. dvakrát denně) ve srovnání se síranem železnatým (60 mg dvakrát denně). Studie se účastnilo 145 dárců krve s anemií z nedostatku železa (Hb < 133 g/l u mužů, Hb < 116 g/l u žen). Tablety Maltofer byly podávány s jídlem (snídaně a večeře), síran železnatý byl podáván nalačno. Ze studie bylo vyřazeno celkem 15 pacientů, a to zejména v důsledku porušení protokolu. Vzhledem k normalizaci hodnot Hb se denní dávka 200 mg železa v přípravku Maltofer (100 mg dvakrát denně) ukázala jako účinnější než dávka 100 mg železa v přípravku Maltofer (jednou denně). Po završení 12 týdnů dosáhlo normální hodnoty Hb téměř 80 % pacientů, jimž byl podáván Maltofer 200 mg železa/den ($n = 45$), ve srovnání s 50 % pacientů, kterým byl podáván Maltofer 100 mg železa/den ($n = 40$). U obou skupin s Maltoferem došlo k výskytu nauzey a zvracení, přičemž mezi skupinami

nebyl v tomto ohledu žádný rozdíl. V důsledku těchto nežádoucích účinků neukončil žádný z pacientů ze skupiny s Maltoferem léčbu předčasně, zatímco ve skupině se síranem železnatým ukončilo léčbu v důsledku nauzey a zvracení 24 % pacientů.

Studie u dospívajících

V placebem kontrolované studii provedené u 120 dospívajících ve věku 15 až 18 let se prokázalo, že Maltofer zlepšil hladinu železa u dospívajících s nedostatkem železa (s anemií i bez ní). Jedinci byli rozděleni do 4 skupin s 30 jedinci na skupinu: kontrolní skupina s placebem, kontrolní skupina se supplemtem, 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 (Hb < 105 g/l). Třem skupinám s aktivní léčbou byl po dobu 8 měsíců 6 dní v týdnu podáván Maltofer ve formě tablet v dávce 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 přípravku Maltofer vypovídá otevřená, randomizovaná, kontrolovaná studie provedená u 80 těhotných žen s anemií z nedostatku železa (Hb ≤ 105 g/l, hladina feritinu v séru ≤ 15 ng/ml). Pacientky byly randomizovány v poměru 1:1 a byl jim podáván buď Maltofer (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 Maltoferem se hodnota Hb zvýšila z 96,4 ± 8,9 g/l při výchozím stavu na 103,0 ± 7,0 g/l v den 30, 110,5 ± 7,5 g/l v den 60 a 118,9 ± 5,3 g/l v den 90. V téže skupině dosáhla hladina feritinu v séru v den 90 hodnoty 17,9 ± 3,9 ng/ml. Nežádoucí účinky byly významně méně časté ve skupině s Maltoferem než ve skupině se síranem železnatým; došlo k nim u 12 (29,3 %) a 22 (56,4 %) pacientek, v uvedeném pořadí (p = 0,015). Adherence pacientek k léčbě byla výrazně lepší ve skupině s Maltoferem. V den 90 byl průměrný počet tablet/obalů vrácených ve skupině s Maltoferem významně nižší než průměrný počet tablet vrácených ve skupině se síranem železnatým (1,53 resp. 2,97; p = 0,015).

Kontrolovaná klinická studie u Maltoferu 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. V této studii, jež hodnotila účinnost a bezpečnost Maltoferu u kojících matek a jejich dětí, byly 25 ženám po dobu 3 měsíců podávány žvýkáci tablety Maltoferu (100 mg železa/den), zbývajícím 25 ženám nebyl podáván žádný přípravek obsahující železo. U matek léčených Maltoferem se po 3 měsících průměrná hodnota Hb zvýšila ze 111 ± 0,41 při výchozím stavu na 124 ± 0,56 g/l a hladina feritinu v séru stoupla ze 44,53 ± 1,12 na 67,55 ± 1,2 ng/ml (p < 0,001 pro všechny parametry). U neléčených matek klesla průměrná hodnota Hb ze 111,5 ± 0,35 na 91,1 ± 0,38 g/l a hladina feritinu v séru se snížila ze 44,95 ± 1,69 na 19,03 ± 1,54 ng/ml (p < 0,001 pro všechny parametry). Podobný trend byl po 3 měsících pozorován u kojených dětí, kdy došlo k významnému poklesu hodnoty Hb (ze 167,1 ± 0,45 g/l ve výchozím stavu na 125,9 ± 0,59 g/l) a hladiny feritinu v séru (ze 151,5 ± 1,51 ng/ml na 95,99 ± 1,44 ng/ml), když matkám nebylo podáváno železo (p < 0,001 pro všechny parametry). U matek léčených Maltoferem bylo pozorováno významné zvýšení (p < 0,001) hladiny železa v mateřském mléku (12,3 ± 0,1 na 20,4 ± 0,26 μmol/l) a laktoferinu (3,75 ± 0,05 na 3,96 ± 0,03 g/l). Novorozenci matek, jimž byl podáván Maltofer, vykazovali po 3 měsících léčby normální hodnoty Hb a parametrů železa. U žádné z matek ani jejich dětí nebyly hlášeny žádné významné nežádoucí účinky léčby Maltoferem.

Tyto výsledky potvrdila jiná studie kojících matek s mírnou anemií z nedostatku železa v 7. až 12. týdnu po porodu. Sedm žen bylo léčeno kapkami Maltofer v dávce 300 mg železa denně, snižené po 2,5 až 3 měsících léčby o polovinu. Další 14 kojících matek bylo léčeno Maltoferem v kombinaci s kyselinou listovou (Maltofer Fol) ve formě tablet. Po 3,5 až 4 měsících léčby se hematologické parametry matek zvýšily na hodnoty v normálním rozmezí (např. hodnota Hb se zvýšila z 91 ± 2,1 na 121 ± 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 ± 1,8 g/l ve výchozím stavu na 124,3 ± 2,9 g/l na konci studie. Léčba Maltoferem byla dobře snášena.

Pediatrická populace

Ve dvojité zaslepené kontrolované studii byla srovnávána účinnost, tolerance a dodržování léčby kapkami Maltofer se stejnými parametry u kapek síranu železnatého. Dětem ve věku od 6 měsíců do 2 let s diagnózou anémie z nedostatku železa ($Hb = 80\text{--}110\text{ g/l}$; $MCV \leq 70\text{ fl}$, hladina železa v séru $\leq 30\text{ mcg/dl}$, celková vazebná kapacita pro železo $< 470\text{ mcg/dl}$, $TSAT \leq 15\%$, hladina feritinu v séru $< 7\text{ ng/ml}$) byl podáván buď Maltofer ($n = 50$) nebo síran železnatý ($n = 50$), a to jako 5 mg železa/kg tělesné hmotnosti v 1 denní dávce časně ráno. Ze 100 zařazených dětí bylo 11 ze studie vyřazeno a výsledky byly vyhodnoceny u zbývajících 89 pacientů (45 ve skupině s Maltoferem). Po 12 týdnech léčby Maltoferem se hodnota Hb zvýšila ze $101,3 \pm 8,9$ na $118,9 \pm 5,8\text{ g/l}$ a hladina feritinu v séru z $18,73 \pm 3,32$ na $46,38 \pm 3,34\text{ ng/ml}$. Nejčastějším během léčby pozorovaným nežádoucím účinkem byla zácpa, k níž došlo u 40 % dětí léčených Maltoferem a 61 % dětí léčených síranem železnatým. Přijatelnost, dodržování léčby a tolerance byly vyšší ve skupině léčené Maltoferem než ve skupině léčené síranem železnatým. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 4:

Tabulka 3: Parametry účinnosti před zahájením a po uplynutí 12 týdnů léčby Maltoferem nebo síranem železnatým u dětí s anemií z nedostatku železa

	Skupina s Maltoferem (n = 45)		Skupina se síranem železnatým (n = 44)	
	Výchozí stav	12 týdnů	Výchozí stav	12 týdnů
Hb (g/l)	$101,3 \pm 8,9$	$118,9 \pm 5,8$	$101,6 \pm 6,5$	$106,9 \pm 7,5$
MCV (fl)	$64,13 \pm 10,80$	$78,68 \pm 12,67$	$63,12 \pm 11,89$	$69,21 \pm 8,76$
Železo v séru (mcg/dl)	$25,28 \pm 9,67$	$45,34 \pm 12,38$	$24,91 \pm 8,69$	$35,34 \pm 10,78$
Feritin v séru (ng/ml)	$18,73 \pm 3,32$	$46,38 \pm 3,34$	$18,29 \pm 2,78$	$36,56 \pm 6,37$
Transferin (mg/dl)	$215,73 \pm 30,48$	$216,38 \pm 22,34$	$218,29 \pm 19,78$	$219,56 \pm 12,37$
Saturace transferinu (%)	$10,80 \pm 3,20$	$15,33 \pm 3,45$	$10,20 \pm 4,12$	$16,01 \pm 2,41$

Poznámky: Hb = hemoglobin; mcg = mikrogramy; MCV = střední objem erytrocytu.

Účinnost podávání Maltoferu a síranu železnatého na hematologické parametry byla hodnocena v 6měsíční, randomizované, komparativní klinické studii u 37 dětí (ve věku 8 měsíců až 14 let, 22 chlapců a 15 děvčat) s anemií z nedostatku železa ($Hb < 115\text{ g/l}$, hematokrit $< 35\%$, $MCV < 75\text{ fl}$, feritin $< 20\text{ ng/ml}$). Děti byly randomizovány k 3měsíční léčbě buď 6 mg železa/kg tělesné hmotnosti denně ve formě sirupu Maltofer ($n = 17$) nebo síranu železnatého ($n = 20$), následované dávkou 3 mg železa/kg tělesné hmotnosti denně po dobu dalších 3 měsíců. Průměrná hodnota Hb se v průběhu 6měsíčního léčebného období u skupiny s Maltoferem zvýšila ze $100 \pm 6\text{ g/l}$ na $116 \pm 7\text{ g/l}$, zatímco hladina feritinu v séru klesla ze $22,6 \pm 24,3\text{ ng/ml}$ na $11,8 \pm 7,8\text{ ng/ml}$.

V randomizované otevřené studii provedené u 103 dětí ve věku > 6 měsíců s anemií z nedostatku železa byla srovnávána účinnost, tolerance a přijatelnost léčby sirupem Maltofer ($n = 52$) a sirupem ferroglycin-sulfátu ($n = 51$). Pacientům bylo podáváno 5 mg železa/kg/den po dobu 4 měsíců. Průměrné zvýšení hodnoty Hb od výchozího stavu do 1. měsíce a do 4. měsíce činilo u skupiny s Maltoferem $12 \pm 9\text{ g/l}$ resp. $23 \pm 13\text{ g/l}$ (u obou $p = 0,001$ vs. výchozí stav). Gastrointestinální nežádoucí účinky udávalo ve skupině s Maltoferem 26,9 % dětí ve srovnání s 50,9 % dětí ve srovnávací skupině ($p = 0,012$). V 1. a 4. měsíci byla přijatelnost a ochota dětí užívat lék významně vyšší ve skupině s Maltoferem než ve srovnávací skupině.

Účinnost a bezpečnost při prevenci anémie byla hodnocena v otevřené studii srovnávající 6–8 měsíců léčby kapkami Maltofer se sirupem glukonátu železnatého u 105 zdravých dětí ve věku 4–6 měsíců v době zařazení. Pacienti byli náhodně zařazeni buď do skupiny s Maltoferem ($n = 52$) nebo do skupiny s glukonátem železnatým ($n = 53$), s dávkami 7,5 mg železa/den pro věk 4–6 měsíců a 15,0 mg železa/den pro věk 6–12 měsíců. Maltofer byl účinný při prevenci anémie z nedostatku železa v kojeneckém věku. Počet dětí s hodnotou $Hb < 110\text{ g/l}$ činil 19,2 % (5,7 % ve srovnávací skupině, $p < 0,04$) a průměrná hodnota Hb byla ve věku 1 roku $116,8 \pm 1,1\text{ g/l}$ ($120,4 \pm 0,9\text{ g/l}$ ve srovnávací skupině, $p = 0,014$). Ve 12 měsíci nebyl mezi oběma skupinami žádný významný rozdíl v hodnotě hladiny železa v séru, hladiny feritinu v séru, středního objemu erytrocytu, středního obsahu hemoglobinu v erytrocytu, distribuce červených krvinek, hematokritu a hladiny transferinu. Symptomy

poruch gastrointestinálního traktu se vyskytly u 25 % dětí ve skupině s Maltoferem a u 47 % dětí ve skupině s glukonátem železnatým ($p = 0,025$).

Účinnost Maltoferu byla rovněž zkoumána u 68 předčasně narozených dětí (gestační věk ≤ 32 týdnů). Subjektům byl podáván Maltofer v dávce 5 mg železa/kg/den zahájené buď v 2. týdnu ($n = 32$) nebo ve 4. týdnu ($n = 36$) věku. Hematologické parametry a parametry hladiny železa byly zjišťovány ve 2., 4. a 8. týdnu věku. Podle očekávání byl u obou skupin pozorován postupný pokles hladiny železa; ukázalo se však, že zahájení podávání ve 2. týdnu věku bylo vzhledem k hodnotě hladiny železa významně účinnější než ve 4. týdnu věku ($p < 0,05$ pro všechny parametry). Časná léčba nevyvolávala zvýšené riziko nemocí souvisejících s předčasným narozením.

V randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené srovnávací klinické studii provedené u 113 kojenců a malých dětí (ve věku 6 měsíců až 4 roky; 61 % bylo mladších 2 let věku) trpících anemií z nedostatku železa ($Hb < 110$ g/l) byl zkoumán vliv stravy požití současně s Maltoferem. Podstatou léčby bylo užívání 2,5 mg železa/kg tělesné hmotnosti denně podávaného ve formě kapek Maltofer, a to buď s jídlem (skupina A, $n = 60$) nebo mezi jídly (1 hodinu před nebo 2 hodiny po jakémkoli jídle, skupina B, $n = 53$), po dobu 90 dní. Hodnocenými klinickými symptomy byla únava, apatie, anorexie a podrážděnost; každý symptom byl vyhodnocen na dané škále (0=neprojevuje se, 1=mírný, 2=výrazný). Celkového skóre (0–8) bylo dosaženo sečtením hodnot jednotlivých symptomů. Analýza účinnosti byla provedena na základě údajů od 93 pacientů, kteří dokončili celé sledované období. U obou skupin byl zaznamenán významný pokles globálního klinického skóre: při podávání Maltoferu s jídlem (skupina A) došlo k průměrnému snížení z 2,70 na 0,74, při podávání Maltoferu mezi jídly (skupina B) došlo ke snížení z 2,67 na 0,98. Hodnota Hb se zvýšila z 98,4 g/l na 111,9 g/l u skupiny, již byl Maltofer po dobu 90 dní podáván s jídlem, a z 98,5 g/l na 111,0 g/l v druhé skupině (u obou $p < 0,05$). Tato studie dokazuje, že Maltofer lze podávat současně s jídlem, aniž by se snížila jeho účinnost. To je relevantní zejména u pediatrické populace, jelikož užívání současně s jídlem může usnadnit podávání a tedy i zlepšit dodržování léčby. Tolerance byla u obou skupin vyhodnocena jako uspokojivá, se 3 nežádoucími účinky ve skupině A a 4 nežádoucími účinky ve skupině B. Ve všech případech se jednalo o symptomy gastrointestinálních poruch (především průjem).

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.

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 z komplexu polymaltosum ferricum 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.

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 železa z 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.

Eliminace

Neabsorbované železo se vylučuje stolicí.

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

Nekrystalizující sorbitol 70%, sacharóza, smetanové aroma (obsahuje propylenglykol a vanilin), metylparaben (E218), propylparaben (E216), etanol 96%, hydroxid sodný, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu (lahvičku v krabici), aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lahvička z hnědého skla s pojistným šroubovacím víčkem, odměrka, krabice.

Velikost balení:

1 × 150 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro 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

12/090/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.4.2002 / 7.5.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 3. 2022