

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Maltofer Fol
100 mg/0,35 mg žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje 100 mg železa vo forme polymaltózového komplexu hydroxidu železitého (IPC) a 0,35 mg kyseliny listovej.

Pomocné látky so známym účinkom:

1 tableta obsahuje 232 mg glukózy, celkový obsah sodíka je 12 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacie tablety

Hnedo-biela škvrnitá tableta.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba bezpríznakového nedostatku železa (nedostatok železa bez anémie) a príznakového nedostatku železa (anémie spôsobenej nedostatkom železa) a ako prevencia nedostatku železa a kyseliny listovej pred tehotenstvom, počas neho a po pôrode (počas dojčenia).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a dĺžka liečby závisia od miery nedostatku železa.

Nedostatok železa s anémiou: 1 až 3 tablety raz denne alebo 1 tableta dva až trikrát denne, až kým sa nedosiahne normalizácia hladiny hemoglobínu. Liečba má potom pokračovať užívaním jednej žuvacej tablety raz denne aspoň do pôrodu, aby sa obnovili zásoby železa.

Nedostatok železa bez príznakov a prevencia nedostatku železa a kyseliny listovej: 1 žuvacia tableta denne

Spôsob podávania

Jedlo ani nápoje neovplyvňujú absorpciu železa z lieku Maltofer Fol. Maltofer Fol možno užívať bez jedla alebo spolu s jedlom. Maltofer Fol sa odporúča užiť počas jedla alebo ihneď po jedle. Môže to znížiť výskyt gastrointestinálnych vedľajších účinkov.

Pediatrická populácia

Podávanie žuvacích tabliet Maltofer Fol sa neskúmalo u detí vo veku 12 rokov a mladších, preto sa používanie žuvacích tabliet Maltofer Fol neodporúča u detí vo veku 12 rokov a mladších.

Osobitné skupiny pacientov

K dispozícii nie sú alebo sú len obmedzené údaje z klinických štúdií týkajúce sa pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, starších pacientov alebo pacientov s významnými poruchami gastrointestinálneho traktu v anamnéze alebo s potvrdením takýchto porúch. Vzhľadom na skúsenosti po uvedení lieku na trh neexistuje žiadny dôkaz, ktorý by naznačoval, že profil bezpečnosti a účinnosti lieku Maltofer Fol je u týchto pacientov odlišný. Preto nie sú pre tieto populácie pacientov potrebné žiadne osobitné odporúčania týkajúce sa dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na polymaltózový komplex hydroxidu železitého (IPC), kyselinu listovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- Preťaženie železom, napr. hemochromatóza alebo hemosideróza,
- Poruchy vo využití železa, napr. anémia zapríčinená otravou olovom, sideroachrestická anémia, talasémia,
- Anémia nespôsobená nedostatkom železa, napr. hemolytická anémia alebo megaloblastická anémia v dôsledku nedostatku vitamínu B₁₂.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anémiu môžu spôsobiť infekcie alebo nádory. Železo možno využiť len po vyliečení primárnej choroby, preto sa odporúča posúdenie prínosu a rizika.

Počas liečby liekom Maltofer Fol sa môže vyskytnúť tmavé sfarbenie stolice, ktoré je však klinicky bezvýznamné.

Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Liek môže škodiť zubom.

Maltofer Fol obsahuje kyselinu listovú a môže zakrývať nedostatok vitamínu B₁₂.

Maltofer Fol obsahuje 12 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 0,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pri užívaní lieku Maltofer Fol sa neočakáva vplyv na dennú liečbu inzulínom u diabetických pacientov. Jedna žuvacia tableta obsahuje 0,03 chlebovej jednotky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie IPC s tetracyklínom alebo hydroxidom hlinitým sa skúmali v 3 štúdiách s ľuďmi (skrížený dizajn, 22 pacientov v štúdií). Nepozorovalo sa žiadne významné zníženie absorpcie tetracyklínov. Plazmatická koncentrácia tetracyklínov neklesla pod minimálnu inhibičnú koncentráciu potrebnú pre bakteriostázu. Absorpcia železa z IPC nebola účinkom hydroxidu hlinitého ani tetracyklínu znížená. IPC sa preto môže podávať v rovnakom čase ako tetracyklín alebo iné fenolové zlúčeniny, ako aj hydroxid hlinitý.

Štúdie na potkanoch s tetracyklínom, hydroxidom hlinitým, acetylsalicylátom, sulfasalazínom, uhličitanom vápenatým, octanom vápenatým a fosforečnanom vápenatým v kombinácii s vitamínom D₃, bromazepamom, magnéziumaspartátom, D-penicilamínom, metyldopou, paracetamolom a auranofínom nepreukázali žiadne interakcie s IPC.

Podobne sa v *in vitro* štúdiách s IPC nepozorovali žiadne interakcie s potravinovými zložkami, ako sú kyselina fytová, kyselina šťavelová, tanín, alginát sodný, cholín a cholínové soli, vitamín A, vitamín D₃ a vitamín E, sójový olej a sójová múka. Tieto výsledky naznačujú, že IPC sa môže užívať počas jedla alebo hneď po jedle.

Test na hemokult (výberový na Hb) na zistenie okultnej krvi nie je narušený, preto nie je potrebné prerušiť liečbu železom.

Súbežné parenterálne podávanie železa a lieku Maltofer Fol sa neodporúča, pretože by to znížilo absorpciu perorálne podaného železa.

Liečba kyselinou listovou môže zvýšiť metabolizmus fenytoínu s následným znížením koncentrácií fenytoínu v sére, najmä u pacientov s nedostatkom folátov. Táto interakcia je obvykle klinicky bezvýznamná, u niektorých pacientov sa však môže zvýšiť frekvencia záchvatov. Každý pacient užívajúci fenytoín alebo iné antikonvulzívne lieky sa má pred použitím doplnku s obsahom kyseliny listovej poradiť s lekárom.

Bolo hlásené, že súčasné podávanie chloramfenikolu a kyseliny listovej u pacientov s nedostatkom folátov môže viesť k antagonizmu hematopoietickej reakcie na kyselinu listovú. Dôležitosť a mechanizmus tejto interakcie sú nejasné, hematologická reakcia na kyselinu listovú u pacientov užívajúcich oba lieky sa však má dôsledne monitorovať.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa užívania lieku Maltofer u gravidných žien počas prvého trimestra. Doteraz neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie po užití lieku Maltofer v terapeutických dávkach na liečbu anémie počas gravidity. Údaje zo štúdií na zvieratách nepreukázali žiadne dôkazy o riziku pre plod a matku.

Kontrolované štúdie u žien po prvom trimestri gravidity nepreukázali žiadne nežiaduce účinky u matky a/alebo u novorodencov (pozri časť 5.1). Negatívny vplyv na plod je preto v prípade podávania lieku Maltofer nepravdepodobný.

Starostlivé uváženie sa vyžaduje v prípade užívania u žien v plodnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu, pretože sa môžu nachádzať v počiatočnom štádiu gravidity.

Dojčenie

Ľudské materské mlieko prirodzene obsahuje železo, ktoré je viazané na laktoferín. Množstvo železa prechádzajúce z komplexu do materského mlieka nie je známe. Je nepravdepodobné, že podávanie lieku Maltofer dojčiacim ženám spôsobí nežiaduce účinky u dojčiat.

V jednej štúdií bolo 21 dojčiacich matiek s anémiou spôsobenou nedostatkom železa liečených liekom Maltofer Fol (n = 14) alebo Maltofer (n = 7) s dávkou 300 mg železa denne, ktorá bola po 2,5 až 3 mesiacoch liečby znížená na polovicu. Vyšetrenia materského mlieka pred liečbou užívaním železa udávali nízke množstvá železa (0,6 mg/l) a laktoferínu (3,9 g/l) v porovnaní s kontrolnou skupinou (železo 1,0 mg/l, laktoferín 5,1 g/l). Po 3,5 až 4 mesiacoch liečby boli hematologické parametre matiek, ako aj obsah železa (1,4 mg/l) a laktoferínu (5,4 g/l) v materskom mlieku v rámci normálneho rozsahu a boli porovnateľné s hodnotami kontrolnej skupiny.

V inej štúdií boli 25 zdravým dojčiacim matkám bez anémie podávané žuvacie tablety Maltofer (100 mg železa) raz denne počas 3 mesiacov. Na konci štúdie sa pozorovalo signifikantné zvýšenie ($p < 0,001$) železa (12,3 $\mu\text{mol/l}$ až 20,4 $\mu\text{mol/l}$) a laktoferínu (3,75 g/l až 3,96 g/l) v materskom mlieku. Kvôli bezpečnosti sa Maltofer má počas gravidity a laktácie podávať len po konzultácii s lekárom. Potrebné je zvážiť pomer prínosu a rizika.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne relevantné štúdie. Nie je však pravdepodobné, že má Maltofer Fol akýkoľvek účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť a znášanlivosť lieku Maltofer bola hodnotená v metaanalýze 24 publikácií alebo hlásení z klinických štúdií zahŕňajúcich celkový počet 1 473 exponovaných pacientov.

Hlavné nežiaduce účinky lieku, ktoré boli hlásené v týchto skúšaníach, sa vyskytli v štyroch triedach orgánových systémov (pozri tabuľku 1).

Sfarbenie stolice je dobre známou nežiaducou reakciou perorálne podávaných liekov obsahujúcich železo, nepovažuje sa však za klinicky významné a nie je dostatočne hlásené. Inými, často pozorovanými, nežiaducimi reakciami sú poruchy gastrointestinálneho traktu (hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha a zápcha).

Tabuľka 1. Nežiaduce účinky lieku zistené v rámci klinického skúšania a po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáma frekvencia ⁽⁷⁾
Poruchy imunitného systému					Anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému			Bolesť hlavy	Tremor	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sfarbená stolica ⁽¹⁾	Hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha ⁽²⁾ , zápcha	Vracanie ⁽³⁾ , sfarbenie zubov, gastritída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Svrbenie, vyrážka ^(4,5) , žihľavka ⁽⁵⁾ , erytém ⁽⁵⁾		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Svalové kŕče ⁽⁶⁾ , myalgia	

1. Sfarbená stolica sa v metaanalýze hlásila s nižšou frekvenciou, je však dobre známym účinkom, všeobecne súvisiacim s perorálnou liečbou železom. Preto bol tento účinok zahrnutý medzi nežiaduce účinky s veľmi častým výskytom.
2. Zahŕňa: bolesť brucha, dyspepiu, epigastrické ťažkosti, abdominálnu distenziu.
3. Zahŕňa: vracanie, regurgitáciu.
4. Zahŕňa: vyrážku, makulárnu vyrážku, vezikulárnu vyrážku.
5. Prípady pochádzajúce zo spontánnych hlásení po uvedení na trh, odhadovaný výskyt < 1/491 pacientov (horný limit 95 % intervalu spoľahlivosti).
6. Zahŕňa: mimovoľné svalové kontrakcie.
7. Frekvencia je neznáma z dostupných údajov.

Nežiaduce účinky z postmarketingového spontánneho hlásenia

Neboli zistené žiadne ďalšie nežiaduce účinky lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sú intoxikácie alebo nahromadenie železa z komplexu IPC nepravdepodobné z dôvodu jeho nízkej toxicity (t. j. u myší alebo potkanov: smrteľná dávka, 50 % (LD₅₀) > 2 000 mg Fe/kg telesnej hmotnosti) a regulovaného príjmu železa aktívnou absorpciou, ktorá je regulovaná požiadavkami a obmedzeniami príjmu železa. Neboli hlásené žiadne prípady náhodnej otravy s fatálnymi dôsledkami.

Bolo hlásené, že nadmerná dávka kyseliny listovej môže spôsobiť zmeny centrálného nervového systému (najmä zmeny psychického stavu, zmenené modely spánku, dráždivosť a hyperaktivitu), nevoľnosť, nafúknutie brucha a plynatosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemiká, železo v kombinácii s kyselinou listovou, komplexy oxid železitý-polymaltóza.

ATC kód: B03AD

Mechanizmus účinku

V IPC je jadro polynukleárneho hydroxidu železitého povrchovo obklopené niekoľkými nekovalentne viazanými molekulami polymaltózy, výsledkom čoho je celková priemerná molekulová hmotnosť približne 50 kD. Polynukleárne jadro IPC má podobnú štruktúru ako fyziologický proteín ukladania železa feritín. IPC je stabilný komplex a pri fyziologických podmienkach neuvolňuje veľké množstvá železa. Kvôli svojej veľkosti je miera difúzie IPC cez membránu sliznice približne 40-násobne nižšia ako u väčšiny vo vode rozpustných solí dvojmocného železa, nachádzajúcich sa vo vodnom roztoku ako iónový hexaakva-železnatý komplex. Železo z komplexu IPC sa absorbuje v črevách aktívnym mechanizmom.

Kyselina listová (folát) patrí do skupiny vitamínov B. Je prekursorom tetrahydrofolátu, ktorý je koenzýmom rôznych metabolických procesov vrátane biosyntézy purínov a tymidilátov nukleových kyselín. Je potrebná na syntézu nukleoproteínov a na udržanie normálnej erytropoézy.

Farmakodynamické účinky

Absorbované železo sa viaže na transferín a používa sa na syntézu Hb v kostnej dreni alebo sa ukladá, a to hlavne v pečeni, kde sa viaže na feritín. Informácie o farmakodynamických liekových interakciách, pozri časť 4.5.

Účinnosť/klinické štúdie

Účinnosť IPC s kyselinou listovou a bez kyseliny listovej pri prevencii a liečbe anémie spôsobenej nedostatkom železa počas gravidity sa preukázala v niekoľkých kontrolovaných klinických skúšaniach vykonaných s gravidnými ženami s nedostatkom železa a bez nedostatku železa. IPC s kyselinou listovou a bez kyseliny listovej sa tiež skúmal u dospievajúcich pacientov a dojčiacich matiek.

Štúdie u dospievajúcich

V placebom kontrolovanej štúdií so 120 dospievajúcimi vo veku 15 až 18 rokov (60 chlapcov, 60 dievčat) sa ukázalo, že IPC zlepšuje stav železa u dospievajúcich s nedostatkom železa (s anémiou alebo bez anémie). Účastníci boli rozdelení do 4 skupín s 30 účastníkmi v skupine: kontrolná skupina s placebom, kontrolná skupina s doplnkovým liekom, nedostatok železa (saturácia transferínu (TSAT) < 16 %; Hb ≥ 115 g/l u chlapcov, Hb ≥ 105 g/l u dievčat), nedostatok železa a anémia. 3 skupiny s aktívnou liečbou dostávali IPC v dávke 100 mg železa/deň, 6 dní/týždeň po dobu 8 mesiacov. Na konci štúdie vykazovali všetky tri liečené skupiny významné zvýšenia parametrov železa v porovnaní so skupinou s placebom vrátane úpravy nedostatku železa a anémie. Nehlásili sa žiadne gastrointestinálne nežiaduce účinky.

Gravidné a dojčiace ženy

Účinnosť a bezpečnosť IPC podporuje otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 80 gravidných žien s anémiou spôsobenou nedostatkom železa ($Hb \leq 105$ g/l, sérový feritín ≤ 15 ng/ml). Pacientky boli randomizované v pomere 1:1 do skupiny s IPC ($n = 39$) alebo so síranom železnatým ($n = 41$), pričom každá skupina dostávala 100 mg železa dvakrát denne počas jedla alebo po jedle po dobu 90 dní. Hladiny Hb sa v skupine s IPC zvýšili z východiskovej hodnoty $96,4 \pm 8,9$ g/l na $103,0 \pm 7,0$ g/l na 30. deň, $110,5 \pm 7,5$ g/l na 60. deň a $118,9 \pm 5,3$ g/l na 90. deň. Hladina sérového feritínu bola v skupine s IPC na 90. deň $17,9 \pm 3,9$ ng/ml. Nežiaduce udalosti boli významne menej časté v skupine s IPC v porovnaní so skupinou so síranom železnatým, pričom sa vyskytli u 12 pacientok (29,3 %) pri IPC a 22 pacientok (56,4 %), pričom pri sírane železnatej ($p = 0,015$). Dodržiavanie liečby pacientkami bolo významne lepšie v skupine s IPC. Na 90. deň bol priemerný počet vrátených tabliet/obalov v skupine s IPC významne nižší v porovnaní s priemerným počtom vrátených tabliet v skupine so síranom železnatým (1,53 v skupine s IPC oproti 2,97 so síranom železnatým, $p = 0,015$).

V štúdiu zahŕňajúcej 90 gravidných žien bez anémie (tretí až piaty mesiac gravidity) sa porovnávala 8-týždňová liečba liekom Maltofer Fol (100 mg železa a 0,35 mg kyseliny listovej na deň) so síranom železnatým (105 mg železa/deň) plus 0,305 mg kyseliny listovej a 500 mg vitamínu C a s fumarátom železnatým (100 mg železa/deň) plus 0,3 mg kyseliny listovej a 0,3 mg kyanokobalamínu. Na konci liečby sa nepozorovali žiadne významné rozdiely medzi liečenými skupinami z hľadiska hladín Hb, hematokritu, TSAT ani sérového feritínu. Liečba liekom Maltofer Fol udržala hladiny Hb nad 120 g/dl a hladiny folátu sa zvýšili z východiskovej hodnoty $17,71 \pm 12,52$ nmol/l na $38,90 \pm 36,39$ nmol/l na konci štúdie.

Účinnosť lieku Maltofer Fol sa porovnávala so síranom železnatým pri liečbe miernej anémie spôsobenej nedostatkom železa ($Hb 90 - 110$ g/l) u 39 gravidných žien počas tretieho trimestra. Pacientkam bolo náhodne priradené užívanie lieku Maltofer Fol v dávke 100 mg železa na deň alebo tabliet síranu železnateho v dávke 210 mg železa na deň po dobu 30 dní. Na konci štúdie sa Hb zvýšil o 21,6 g/l ($p < 0,05$) v skupine s liekom Maltofer Fol a o 16,2 g/l ($p < 0,05$) v skupine so síranom železnatým. Rozdiel medzi liečebnými skupinami nebol významný ($p > 0,05$). Saturácia feritínu a transferínu sa tiež zlepšila v oboch skupinách. Hladiny sérového feritínu v oboch skupinách klesli, ale zostali v normálnom rozmedzí. Pokles feritínu bol významne vyšší v skupine so síranom železnatým ($p < 0,05$). Nežiaduce udalosti vrátane nevoľnosti a zápchy sa hlásili len v skupine so síranom železnatým.

V kontrolovanej štúdiu sa porovnávala profylaktická liečba 100 mg železa/deň vo forme lieku Maltofer Fol (v kombinácii s nutričnými pokynmi) so stravou bohatou na železo, obsahujúcou ekvivalent 100 mg železa. Pacientky ($n = 80$) boli na začiatku štúdie medzi 16. a 24 týždňom gravidity a dostávali liečbu až do pôrodu. Východiskové hodnoty Hb boli podobné medzi skupinami ($122,2 \pm 10$ g/l v skupine s liekom Maltofer Fol oproti 124 ± 10 g/l v skupine so stravou bohatou na železo; $p = 0,452$). Po 4 mesiacoch klesli hladiny Hb v oboch skupinách, avšak v skupine liečenej liekom Maltofer Fol sa udržali štatisticky významne vyššie hladiny Hb ($115,4 \pm 8,9$ g/l v skupine s liekom Maltofer Fol oproti $109 \pm 10,6$ g/l v skupine so stravou bohatou na železo; $p = 0,005$). Okrem toho sa výskyt anémie ($Hb < 110$ g/l) v skupine, ktorá dostala stravovacie pokyny, zvýšil počas trvania štúdie z 5 % na 65 %, zatiaľ čo v skupine s liekom Maltofer Fol sa miera anémie zvýšila len okrajovo z 22,5 % na 30 %.

Al a kol. v roku 2005 porovnávali liečbu perorálnym železom vo forme IPC (plus doplnková kyselina listová) s intravenóznou liečbou železom s použitím železitej sacharózy (plus doplnková kyselina listová) u 90 gravidných žien s anémiou spôsobenou nedostatkom železa ($Hb: 80 - 105$ g/l; sérový feritín < 13 ng/ml). V skupine s perorálnym IPC ($n = 45$) sa pacientkam podávalo 300 mg železa na deň plus 0,5 mg kyseliny listovej. V skupine s intravenóznym podávaním ($n = 45$) sa dávky vypočítali na základe aktuálnych hladín Hb u pacientok, ich telesnej hmotnosti a cieľovej hladiny (110 g/l). Priemerná podaná dávka bola 600 mg železa. Všetky pacientky boli na začiatku liečby v treťom trimestri a liečba pokračovala do pôrodu. Obe skupiny vykazovali počas štúdie významné zvýšenie hladín Hb, avšak zvýšenia boli vo všetkých meraných časových bodoch významne vyššie v skupine s intravenóznym podávaním v porovnaní so skupinou s perorálne podávaným IPC. Vo 4. týždni sa

dosiahli cieľové hladiny Hb (110 g/l) u 20 % pacientok (n = 9) perorálne užívajúcich IPC a u 62,2 % pacientok (n = 28), ktorým sa železo podávalo intravenózne (p < 0,001 medzi skupinami). Pri pôrode sa dosiahli cieľové hladiny Hb u 62,2 % (n = 28) perorálne užívajúcich IPC a u 95,6 % (n = 43) podstupujúcich intravenóznou liečbu (p < 0,001 medzi skupinami). Hladiny feritínu sa zvýšili v oboch liečebných skupinách, ale zvyšovali sa rýchlejšie a boli významne vyššie v skupine s intravenózne podávaným železom. Obe liečby boli dobre znášané, aj keď výskyt gastrointestinálnych príznakov bol vyšší v skupine s perorálnym IPC v porovnaní so skupinou s intravenózne podávaným železom.

Kontrolované skúšanie s IPC bez kyseliny listovej oproti neliečenej kontrolnej skupine zahŕňalo 50 zdravých, dojčiacich matiek bez anémie s normálnymi indexmi počtu krviniek, hladinami sérového feritínu nad 30 ng/ml a dostatočným množstvom materského mlieka. Štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť IPC u dojčiacich matiek a ich dojčiat. 25 ženám sa podával IPC (100 mg železa/deň) po dobu 3 mesiacov, pričom zvyšných 25 žien nedostalo žiadnu liečbu železom. U matiek liečených IPC sa po 3 mesiacoch zvýšili priemerné hodnoty Hb zo $111 \pm 0,41$ na $124 \pm 0,56$ g/l a priemerné hodnoty sérového feritínu sa zvýšili zo $44,53 \pm 1,12$ na $67,55 \pm 1,2$ ng/ml, (p < 0,001 pre všetky parametre). U neliečených matiek sa priemerné hodnoty Hb znížili zo $111,5 \pm 0,35$ na $91,1 \pm 0,38$ g/l a priemerné hodnoty sérového feritínu sa znížili zo $44,95 \pm 1,69$ na $19,03 \pm 1,54$ ng/ml (p < 0,001 pre všetky parametre). U matiek liečených IPC sa pozorovali významné zvýšenia (p < 0,001) železa v materskom mlieku (z $12,3 \pm 0,1$ na $20,4 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/l}$) a laktoferínu (z $3,75 \pm 0,05$ na $3,96 \pm 0,03$ g/l). Podobný trend sa po 3 mesiacoch pozoroval u dojčených detí vykazujúcich významné zníženie Hb ($167,1 \pm 0,45$ g/l na začiatku liečby oproti $125,9 \pm 0,59$ g/l) a hladín sérového feritínu (zo $151,5 \pm 1,51$ ng/ml na $95,99 \pm 1,44$ ng/ml) v prípade, keď sa matkám nepodávalo železo (p < 0,001 pre všetky parametre). Novorodenci matiek, ktoré dostávali liečbu IPC, vykazovali po 3 mesiacoch normálne hladiny Hb a parametre železa. U žiadnej z matiek ani u žiadneho dieťaťa sa nehlásili žiadne významné nežiaduce udalosti spôsobené liečbou IPC.

Tieto výsledky sa potvrdili v ďalšej štúdiu u dojčiacich matiek s miernou anémiou spôsobenou nedostatkom železa v 7. až 12. týždni po pôrode. 14 žien sa liečilo liekom Maltofer Fol v dávke 300 mg železa na deň, ktorá bola po 2,5 až 3 mesiacoch liečby znížená o polovicu. Ďalších 7 dojčiacich matiek sa liečilo samotným IPC (bez kyseliny listovej). 3,5 až 4 mesiace po liečbe sa hematologické parametre matiek zvýšili na hodnoty v rámci normálneho rozsahu (napr. Hb sa zvýšil z $91 \pm 2,1$ na $121 \pm 1,6$ g/l, sérový feritín zo 6 (2 – 12) na 34 (28 – 61) ng/ml) a hladiny železa a laktoferínu merané v materskom mlieku sa zlepšili. Indexy erytrocytov sa zlepšili aj u dojčiat so zvýšením hodnoty Hb z východiskovej hodnoty $114,1 \pm 1,8$ g/l na $124,3 \pm 2,9$ g/L na konci štúdie.

Účinnosť a znášanosť lieku Maltofer Fol sa tiež preukázali u starších pacientov (vo veku 60 až > 75 rokov) s anémiou spôsobenou nedostatkom železa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Železo v liečive, ktorým je komplex hydroxidu železitého a polymaltózy, nie je prítomné v gastrointestinálnom trakte ako voľné železo a neabsorbuje sa do tela difúziou ako železnaté soli. Namiesto toho sa železo z IPC absorbuje kontrolovaným mechanizmom, ktorý zabraňuje nadmernej absorpcii železa v prípade predávkovania liekom Maltofer.

Zvýšenie sérového železa po podaní nekoreluje s celkovou absorpciou železa meranou ako začlenenie do Hb. Štúdie s rádioaktívne označeným IPC preukázali, že existuje dobrá korelácia medzi percentuálnou hodnotou vychytávania erytrocytov (začlenenie do Hb) a absorpciou kvantifikovanou celkovým množstvom v tele. K najvyššej absorpcii železa dochádza v dvanástniku a lačniku. Podobne ako pri iných perorálnych prípravkoch železa, aj relatívna absorpcia železa z IPC meraná ako začlenenie do Hb sa so zvyšovanými dávkami železa znižovala. Pozorovala sa aj korelácia medzi stupňom nedostatku železa (t.j. sérových hladín feritínu) a relatívnym množstvom absorbovaného železa (t.j. čím vyšší je nedostatok železa, tým lepšia je relatívna absorpcia). Na rozdiel od železnatých solí sa v predklinických a klinických štúdiách nezistil žiadny negatívny vplyv jedla na biologickú dostupnosť železa z IPC. V jednej klinickej štúdiu sa preukázala významne zvýšená biologická

dostupnosť železa z IPC, zatiaľ čo iné štúdie preukázali pozitívny trend, ale žiadne klinicky relevantné účinky súbežného príjmu potravy.

Kyselina listová sa absorbuje najmä v tenkom čreve, a to hlavne v dvanástniku a lačníku. Pri dávke 0,35 mg sa dá predpokladať absorpcia približne 80 %.

Najvyššia koncentrácia kyseliny listovej sa dosahuje v krvi do 30 až 60 minút. V štúdií s jednorazovou dávkou u 12 zdravých dospelých žien sa preukázalo, že kyselina listová sa zo žuvacích tabliet IPC Fol (100 mg železa, 0,35 mg kyseliny listovej) absorbuje rýchlo s maximálnymi plazmatickými koncentraciami 11 ng/ml, ku ktorým dochádza 0,75 h po užití dávky.

Distribúcia

Železo absorbované v gastrointestinálnom trakte sa transportuje do krvi, kde sa okamžite viaže na transferín. Železo naviazané na transferín sa distribuuje na miesta potreby alebo do orgánov, kde sa ukladá, ako je pečeň alebo slezina.

Distribúcia IPC po absorpcii sa preukázala v štúdií s použitím techniky dvoch izotopov (^{55}Fe a ^{59}Fe).

Biotransformácia

Väčšina železa sa počas erythropoézy v kostnej dreni začleňuje do hemoglobínu, transportného proteínu kyslíka, alebo sa ukladá ako feritín. Železo z erytrocytov sa na konci ich životného cyklu recykluje. Produkty rozkladu polymaltózy (maltóza a glukonát) sa menia na glukózu, ktorá sa využíva v intermediárnom metabolizme.

Kyselina listová sa metabolizuje okrem iného v črevných a pečenevých bunkách. Tieto foláty naviazané na transportné proteíny sa potom distribujú do všetkých orgánov.

Eliminácia

Neabsorbované železo sa vylučuje stolicou.

K eliminácii kyseliny listovej dochádza cez obličky a tiež cez tráviaci trakt.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dextrát, makrogol 6000, kakao, vanilín, čokoládová aróma, mastenec, cyklamát sodný a mikrokryštalická celulóza.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkový blister obsahujúci 10 žuvacích tabliet, balené po 10, 30 alebo 500 kusov, písomná informácia pre používateľa, kartónová škatuľka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

12/0855/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. decembra 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021