

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Maltofer
50 mg/ml perorálne roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml kvapiek obsahuje 50 mg železa vo forme polymaltózového komplexu hydroxidu železitého (IPC).

Pomocné látky so známym účinkom:

1 ml obsahuje 50 mg sacharózy, 2,0 mg metylhydroxybenzoátu sodného (E219), 0,22 mg propylhydroxybenzoátu sodného (E217). Celkové množstvo sodíka dosahuje 6 mg.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálne roztokové kvapky
Tmavohnedý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba bezpríznakového nedostatku železa (nedostatok železa bez anémie) a anémie spôsobenej nedostatkom železa (príznakový nedostatok železa).

Profylaktická liečba nedostatku železa na pokrytie odporúčanej dennej výživovej dávky (RDA) počas gravidity a laktácie, pre deti, dospelých, ženy vo fertilnom veku a dospelých (napr. vegetariáni a starší ľudia).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a dĺžka liečby závisia od miery nedostatku železa.

Nedostatok železa s príznakmi: liečba trvá približne 3 až 5 mesiacov, kým sa dosiahne normalizácia hodnoty hemoglobínu. Liečba má potom pokračovať ešte niekoľko týždňov, alebo v prípade tehotných žien aspoň do konca tehotenstva, s takými dávkami, aké sú opísané pre nedostatok železa bez príznakov, kým sa obnovia zásoby železa.

Nedostatok železa bez príznakov: liečba trvá približne 1 až 2 mesiace.

	Nedostatok železa s príznakmi	Nedostatok železa bez anémie	Profylaktická liečba (RDA)
Dojčatá (do veku 1 roka)	10 – 20 kvapiek denne (25 – 50 mg železa)	6 – 10 kvapiek denne (15 – 25 mg železa)	2 – 4 kvapky denne (5 – 10 mg železa)
Deti (1 – 12 rokov)	20 – 40 kvapiek denne (50 – 100 mg železa)	10 – 20 kvapiek denne (25 – 50 mg železa)	4 – 6 kvapiek denne (10 – 15 mg železa)
Deti (> 12 rokov), dospelí a dojčiace matky	40 – 120 kvapiek denne (100 – 300 mg železa)	20 – 40 kvapiek denne (50 – 100 mg železa)	4 – 6 kvapiek denne (10 – 15 mg železa)
Tehotné ženy	80 – 120 kvapiek denne (200 – 300 mg železa)	40 kvapiek denne (100 mg železa)	20 – 40 kvapiek denne (50 – 100 mg železa)
Predčasne narodené deti	1 – 2 kvapky denne na kg telesnej hmotnosti počas 3 – 5 mesiacov (2,5 – 5 mg železa)	--	--

Spôsob podávania

Dennú dávku je možné rozdeliť na niekoľko dávok alebo ju užiť jednorazovo. Jedlo ani nápoje neovplyvňujú absorpciu železa z lieku Maltofer. Maltofer možno užívať bez jedla alebo spolu s jedlom. Maltofer sa však odporúča užiť počas jedla alebo ihneď po jedle. Môže to znížiť výskyt gastrointestinálnych vedľajších účinkov.

Dennú dávku je možné rozdeliť na niekoľkých dávok alebo ju užiť jednorazovo. Maltofer kvapky sa môžu miešať s ovocnými alebo zeleninovými šťavami alebo s detskou alebo dojčenskou výživou. Jemné zafarbenie nemá vplyv na chuť šťavy ani detskej výživy, ani na účinnosť Maltoferu. Miešanie Maltoferu s tekutým jedlom tiež pomáha predchádzať zafarbeniu zubov.

Aby sa zabezpečilo presné dávkovanie Maltoferu, fľašu je potrebné držať kolmo. Kvapky by mali začať kvapkať okamžite, v opačnom prípade kvapku vytvoríte jemným poklepávaním na fľašu. Nevraste fľašou.

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 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) 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 sa môže vyskytnúť tmavé sfarbenie stolice, ktoré je však klinicky bezvýznamné.

Maltofer kvapky obsahujú:

- Propylparahydroxybenzoát sodný a metylparahydroxybenzoát sodný
Môže vyvolať alergické reakcie (možné oneskorené)
- Sacharózu
Obsahuje 50 mg sacharózy na ml. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózogalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Sacharóza môže škodiť zubom.
- Sodík
Obsahuje 6 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Informácie pre diabetikov

Pri užívaní lieku Maltofer kvapky sa neočakáva vplyv na dennú liečbu inzulínom u diabetických pacientov. Každý ml lieku Maltofer kvapky obsahuje 0,01 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 bakterioštednosť. 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, magnéziomaspartátom, 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.

Mlieko neovplyvňuje absorpciu železa z lieku Maltofer. Liek Maltofer preto možno miešať s materským alebo kravským mliekom.

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 sa neodporúča, pretože by to znížilo absorpciu perorálne podaného železa.

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 významné 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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne relevantné štúdie. Nie je však pravdepodobné, že má Maltofer 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

	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)
Poruchy nervového systému			Bolesť hlavy	Tremor
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Sfarbenie stolice ⁽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.

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemiká, perorálne lieky s obsahom trojmocného železa, komplexy oxid železitý-polymaltóza.

ATC kód: B03AB05

Mechanizmus účinku

V IPC je jadro polynukleárneho hydroxidu železitého povrchovo obklopené niekoľkými nekovalentne viazanými molekulami polymaltózy, výsledkom čoho je celková, priemerná, molekulárna hmotnosť približne 50 kDa. 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.

Farmakodynamické účinky

Absorbované železo sa viaže na transferín a používa sa na syntézu hemoglobínu 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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť lieku Maltofer pri normalizácii Hb a doplnovaní hladín zásob železa sa preukázala v početných, randomizovaných, placebom a referenčným liekom kontrolovaných klinických skúšaniach vykonaných na dospelých a deťoch s rôznym stavom hladín železa. Tieto skúšania zahŕňali viac než 3 800 účastníkov, z ktorých približne 2 300 účastníkov dostávalo Maltofer.

Dospelí a starší pacienti

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách u neanemických dospelých s nedostatkom železa Maltofer (200 mg železa/deň) významne zvýšil hladiny Hb a sérového feritínu po 8 týždňoch a 6 mesiacoch liečby.

V štúdiách kontrolovaných referenčným liekom, zahŕňajúcich > 300 dospelých pacientov liečených liekom Maltofer, Maltofer (100 až 200 mg železa/deň) spôsobil významné zvýšenie hladín Hb, podobné, aké sa pozorovalo po 3 týždňoch až 6 mesiacoch liečby síranom železnatým alebo fumarátom železnatým.

Bolo preukázané zvyšovanie účinnosti lieku Maltofer v závislosti od dávky. Viac pacientov dosiahlo normálne hladiny Hb pri dávke 200 mg ako pri dávke 100 mg železa vo forme lieku Maltofer. Aj čas na dosiahnutie normálnych hladín Hb bol kratší, čím vyššia bola dávka.

Preukázala sa dobrá znášanlivosť Maltoferu s menším počtom nežiaducich účinkov, ako u prípravkov s obsahom dvojmocného železa, najmä v gastrointestinálnom trakte.

Placebom kontrolované klinické skúšania na dospelých

V randomizovanej, jednostranne zaslepenej štúdií bolo randomizovaných 46 darcov krvi s normálnymi hladinami Hb (≥ 135 g/l) a buď normálnymi (sérový feritín 50 – 150 ng/ml, $n = 23$), alebo nedostatočnými (sérový feritín < 20 ng/ml, $n = 23$) zásobami železa, do skupín s liečbou buď žuvacími tabletami Maltofer (100 mg železa dvakrát denne s jedlom), alebo zodpovedajúcim placebom po dobu spolu 8 týždňov. U účastníkov s nedostatkom železa dostávajúcich Maltofer ($n = 11$) sa pozorovalo významné zvýšenie hladín Hb (zo 143 na 150 g/l, $p = 0,03$) a doplnenie telesných zásob železa (nárast sérového feritínu zo 16,2 na 43,2 ng/ml, $p = 0,002$) v porovnaní s účastníkmi dostávajúcimi placebo ($n = 12$). U osôb s normálnymi zásobami železa Maltofer ($n = 11$) ani placebo ($n = 12$) nevykazovali žiadny významný účinok. Liečba žuvacími tabletami Maltofer bola dobre znášaná bez hlásení gastrointestinálnych príznakov.

V 6-mesačnej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdií bolo randomizovaných 48 pacientov mužského pohlavia s nedostatkom železa definovaným ako sérový feritín ≤ 30 ng/ml do skupín dostávajúcich tablety Maltoferu (200 mg železa/deň), mikrokapsulovaný síran železnatý (180 mg železa/deň) alebo placebo podávané s jedlom a 50 mg kyseliny askorbovej. 45 účastníkov dokončilo 6-mesačné hodnotenie ($n = 15$ v každej skupine). V 6. mesiaci viedla liečba liekom Maltofer k zvýšeniu hladiny Hb (+ 3,3 g/l, $p < 0,05$ oproti placebo). V skupine s liekom Maltofer došlo k zvýšeniu sérového feritínu o 27,4 ng/ml ($p < 0,05$ oproti placebo). Liečba tabletami Maltoferu bola

dobre znášaná a spôsobovala menej gastrointestinálnych príznakov ako bežné prípravky so síranom železnatým.

Krátkodobé štúdie kontrolované referenčným liekom (trvajúce < 12 týždňov)

V dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej štúdií bolo randomizovaných 121 dospelých pacientov s anémiou spôsobenou nedostatkom železa (definovanou ako Hb 85 – 120 g/l, priemerný korpuskulárny hemoglobín (MCH) < 28 pg a /alebo priemerná koncentrácia korpuskulárneho hemoglobínu < 33 g/dl) na užívanie tabliet Maltoferu (100 mg železa dvakrát denne s jedlom, n = 60) alebo štandardnej dávky síranu železnateho (60 mg železa 3-krát denne 30 minút pred jedlom, n = 61) po dobu 9 týždňov. V skupine podľa protokolu (n = 80) došlo k významnému zvýšeniu priemernej hladiny Hb zo 107,4 g/l na 113,4 g/l v 3. týždni v skupine s liekom Maltofer (p = 0,01). V 9. týždni bola priemerná hladina Hb v skupine s liekom Maltofer 120,3 g/l (p < 0,05 oproti 3. týždňu). V skupine so zámerom liečby (n = 52 v každej skupine) sa hodnoty Hb významne zvýšili zo 108,9 g/l na 121,1 g/l v skupine s liekom Maltofer po 9 týždňoch (p < 0,0001). Najčastejšou nežiaducou udalosťou spojenou s liečbou liekom Maltofer bola hnačka (n = 5).

Štúdie kontrolované referenčným liekom trvajúce ≥ 12 týždňov

V jednocentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdií s paralelnými skupinami sa porovnávala liečba kvapkami Maltoferu alebo sirupom síranu železnateho, 100 mg železa dvakrát denne po dobu 12 týždňov u 143 anemických darcov krvi (Hb < 136 g/l u mužov, Hb < 120 g/l u žien, sérový feritín < 20 ng/ml). Hb, priemerný korpuskulárny objem (MCV) a hladiny MCH sa zvýšili v podobnom rozsahu v oboch liečebných skupinách. V skupine s liekom Maltofer došlo k zvýšeniu sérového feritínu o 2,6 ng/ml. Najčastejším nežiaducim účinkom bola neznášanlivosť v gastrointestinálnom trakte vyskytujúca sa významne menej často s liekom Maltofer (44,7 % v skupine so síranom železnatým oproti 8,6 – 17,5 % v skupine s liekom Maltofer, p < 0,0001).

Dve dávky žuvacích tabliet Maltoferu (100 mg jedenkrát alebo dvakrát denne, v uvedenom poradí) sa hodnotili v porovnaní so síranom železnatým (60 mg dvakrát denne) v 12-týždňovej randomizovanej štúdií. Štúdie sa zúčastnilo 145 darcov krvi s anémiou spôsobenou nedostatkom železa (Hb < 133 g/l u mužov, Hb < 116 g/l u žien). Tablety Maltoferu sa podávali s jedlom (raňajky a večera), zatiaľ čo síran železnatý sa podával nalačno. Spolu 15 pacientov bolo vyradených zo štúdie, hlavne kvôli nedodržiavaniu protokolu. Z hľadiska normalizácie hodnôt Hb sa pre dennú dávku 200 mg železa s liekom Maltofer (100 mg dvakrát denne) preukázala vyššia účinnosť ako pre dávku 100 mg železa s liekom Maltofer (jedenkrát denne). Na konci 12 týždňov sa dosiahli normálne hladiny Hb skoro u 80 % pacientov dostávajúcich liek Maltofer v dávke 200 mg železa/deň (n = 45), v porovnaní s 50 % pacientov dostávajúcich liek Maltofer v dávke 100 mg železa/deň (n = 40). Výskyt nevoľnosti a vracania sa pozoroval v oboch skupinách, bez rozdielu medzi skupinami. V skupine s liekom Maltofer neukončil liečbu predčasne z dôvodu týchto nežiaducich účinkov žiadny pacient, zatiaľ čo v skupine so síranom železnatým ukončilo liečbu z dôvodu nevoľnosti a vracania 24 % pacientov.

Štúdie u dospievajúcich

V placebom kontrolovanej štúdií so 120 dospievajúcimi vo veku 15 až 18 rokov sa ukázalo, že Maltofer 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 (Hb < 105 g/l). 3 skupiny s aktívnou liečbou dostávali Maltofer v dávke 100 mg železa/deň ako tabletu, 6 dní/týždeň po dobu 8 mesiacov. Na konci štúdie vykazovali všetky 3 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 lieku Maltofer podporuje otvorená, randomizovaná, kontrolovaná štúdia zahŕňajúca 80 gravidných žien s anémiou spôsobenou nedostatkom železa (Hb ≤ 105 g/l, sérový feritín ≤ 15 ng/ml). Pacientky boli randomizované v pomere 1:1 do skupiny dostávajúcej Maltofer (n = 39) alebo síran železnatý (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 liekom Maltofer 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 prípade lieku Maltoferu na 90. deň $17,9 \pm 3,9$ ng/ml. Nežiaduce udalosti boli významne menej časté v skupine s liekom Maltofer ako v skupine so síranom železnatým, pričom sa vyskytli u 12 pacientok (29,3 %) pri Maltoferi a 22 pacientok (56,4%) pri sírane železnatom ($p = 0,015$). Dodržiavanie liečby pacientkami bolo významne lepšie v skupine s liekom Maltofer. Na 90. deň bol priemerný počet vrátených tabliet/obalov v skupine s liekom Maltofer významne nižší v porovnaní s priemerným počtom vrátených tabliet v skupine so síranom železnatým ($1,53$ v skupine s Maltoferom oproti $2,97$ so síranom železnatým, $p = 0,015$).

Kontrolované skúšanie s liekom Maltofer 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. V tejto štúdii, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť lieku Maltofer u dojčiacich matiek a ich dojčiat, sa 25 ženám podávali žuvacie tablety Maltoferu (100 mg železa/deň) po dobu 3 mesiacov, pričom zvyšných 25 žien nedostalo žiadnu liečbu železom. U matiek liečených liekom Maltofer sa po 3 mesiacoch zvýšili priemerné hodnoty Hb z východiskovej hodnoty $111 \pm 0,41$ na $124 \pm 0,56$ g/l a 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 hladiny sérového feritínu sa znížili zo $44,95 \pm 1,69$ na $19,03 \pm 1,54$ ng/ml ($p < 0,001$ pre všetky parametre). Podobný trend sa po 3 mesiacoch pozoroval u dojčených detí vykazujúcich výrazné zníženie Hb (zo $167,1 \pm 0,45$ g/l na začiatku štúdie na $125,9 \pm 0,59$ 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). U matiek liečených liekom Maltofer 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). Novorodenci matiek, ktoré dostávali liečbu liekom Maltofer, vykazovali po 3 mesiacoch normálne hladiny Hb a parametre železa. U žiadnej z dojčiacich matiek ani ich dojčiat sa nehlásili žiadne významné nežiaduce udalosti spôsobené liečbou liekom Maltofer.

Tieto výsledky podporuje ďalšia štúdia vykonaná u dojčiacich matiek s miernou anémiou spôsobenou nedostatkom železa v 7. až 12. týždni po pôrode. Sedem žien sa liečilo kvapkami Maltoferu v dávke 300 mg železa na deň, zníženej o polovicu po 2,5 až 3 mesiacoch liečby. Ďalších 14 dojčiacich matiek sa liečilo liekom Maltofer v kombinácii s kyselinou listovou (Maltofer Fol) vo forme tabliet. 3,5 až 4 mesiace po liečbe sa hematologické parametre matiek zvýšili na hodnoty v rámci normálneho rozmedzia (napr. hladiny Hb sa zvýšili z $91 \pm 2,1$ na $121 \pm 1,6$ g/l, hladiny sérového feritínu zo 6 ($2 - 12$) na 34 ($28 - 61$) ng/ml) a zlepšili sa hladiny železa a laktoferínu merané v materskom mlieku. Indexy erytrocytov sa u dojčiat takisto zlepšili so zvýšením hladín Hb z východiskovej hodnoty $114,1 \pm 1,8$ g/l na $124,3 \pm 2,9$ g/l na konci štúdie. Liečba liekom Maltofer bola dobre znášaná.

Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii sa porovnávala účinnosť, znášanlivosť a dodržiavanie liečby kvapkami Maltoferu s kvapkami síranu železnateho. Deti vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov, s diagnózou anémie spôsobenej nedostatkom železa (Hb = $80 - 110$ g/l, MCV ≤ 70 fl, sérové železo ≤ 30 $\mu\text{g/dl}$, celková kapacita väzby železa < 470 $\mu\text{g/dl}$, TSAT ≤ 15 %, sérový feritín < 7 ng/ml) dostávali buď liek Maltofer ($n = 50$), alebo síran železnatý ($n = 50$) s podávaním v dávke 5 mg železa/kg telesnej hmotnosti raz denne skoro ráno. Zo 100 detí zaradených do štúdie bolo 11 vyradených zo štúdie a výsledky sa vyhodnocovali u zvyšných 89 pacientov (45 v skupine s liekom Maltofer). Po 12 týždňoch liečby liekom Maltofer sa hladiny Hb zvýšili zo $101,3 \pm 8,9$ na $118,9 \pm 5,8$ g/l a hladiny sérového feritínu z $18,73 \pm 3,32$ na $46,38 \pm 3,34$ ng/ml. Najčastejším nežiaducim účinkom pozorovaným pri liečbe bola zápcha, ktorá sa vyskytla u 40 % detí liečených liekom Maltofer oproti 61 % detí liečených síranom železnatým. Prijateľnosť, dodržiavanie liečby a znášanlivosť boli vyššie v skupine liečenej liekom Maltofer v porovnaní so skupinou liečenou síranom železnatým. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 2:

Tabuľka 2 Parametre účinnosti pred a po 12 týždňoch liečby liekom Maltofer alebo síranom železnatým u detí s anémiou spôsobenou nedostatkom železa

	Skupina s liekom Maltofer (n = 45)		Skupina so síranom železnatým (n = 44)	
	Východisková hodnota	12 týždňov	Východisková hodnota	12 týždňov
Hb (g/l)	101,3 ± 8,9	118,9 ± 5,8	101,6 ± 6,5	106,9 ± 7,5
MCV (fl)	64,13 ± 10,80	78,68 ± 12,67	63,12 ± 11,89	69,21 ± 8,76
Sérové železo (µg/dl)	25,28 ± 9,67	45,34 ± 12,38	24,91 ± 8,69	35,34 ± 10,78
Sérový feritín (ng/ml)	18,73 ± 3,32	46,38 ± 3,34	18,29 ± 2,78	36,56 ± 6,37
Transferín (mg/dl)	215,73 ± 30,48	216,38 ± 22,34	218,29 ± 19,78	219,56 ± 12,37
Saturácia transferínu (%)	10,80 ± 3,20	15,33 ± 3,45	10,20 ± 4,12	16,01 ± 2,41

Poznámky: Hb = hemoglobín, µg = mikrogramy, MCV = priemerný korpuskulárny objem.

Účinnosť lieku Maltofer a síranu železnatého ako doplnkovej liečby na hematologické parametre sa vyhodnocovala v 6-mesačnom, randomizovanom, porovnávacom klinickom skúšaní u 37 detí (vo veku 8 mesiacov až 14 rokov, 22 mužského a 15 ženského pohlavia) s anémiou spôsobenou nedostatkom železa (Hb < 115 g/l, hematokrit < 35 %, MCV < 75 fl, feritín < 20 ng/ml). Deti boli randomizované na liečbu 6 mg železa/kg telesnej hmotnosti denne vo forme sirupu Maltoferu (n = 17) alebo síranu železnatého (n = 20) po dobu 3 mesiacov, po ktorej nasledovala dávka 3 mg železa/kg telesnej hmotnosti denne po dobu ďalších 3 mesiacov. Priemerné hladiny Hb sa zvýšili v skupine s liekom Maltofer zo 100 ± 6 g/l na 116 ± 7 g/l počas 6-mesačného obdobia liečby, zatiaľ čo hladiny sérového feritínu klesli z 22,6 ± 24,3 ng/ml na 11,8 ± 7,8 ng/ml.

Účinnosť, znášanlivosť a prijateľnosť liečby sirupom Maltoferom (n = 52) sa porovnávali so sirupom glycinu síranu železnatého (n = 51) v randomizovanej, otvorenej štúdiu u 103 detí s anémiou spôsobenou nedostatkom železa vo veku > 6 mesiacov. Pacienti dostávali 5 mg železa/kg/deň po dobu 4 mesiacov. Priemerné zvýšenia hladín Hb od začiatku štúdie do 1. a 4. mesiaca boli v prípade lieku Maltofer na úrovni 12 ± 9 g/l a 23 ± 13 g/l, v uvedenom poradí (pre obe sa p = 0,001 oproti východiskovej hodnote). V skupine s liekom Maltofer 26,9 % detí hlásilo gastrointestinálne nežiaduce príhody v porovnaní s 50,9 % v porovnávackej skupine (p = 0,012). V 1. a 4. mesiaci bola prijateľnosť a ochota detí užívať liek významne vyššia v skupine s liekom Maltofer oproti porovnávackej skupine.

Účinnosť a bezpečnosť pri prevencii anémie sa hodnotili v otvorenej štúdiu porovnávajúcej 6 – 8 mesiacov liečby kvapkami Maltoferu alebo sirupu glukonátu železnatého u 105 zdravých detí vo veku 4 – 6 mesiacov v čase zaradenia do štúdie. Pacientom bol náhodne priradený buď liek Maltofer (n = 52), alebo glukonát železnatý (n = 53), a to v dávke 7,5 mg železa/deň pacientom vo veku 4 – 6 mesiacov a 15,0 mg železa/deň pacientom vo veku 6 – 12 mesiacov. Maltofer bol účinný pri prevencii anémie spôsobenej nedostatkom železa v dojčenskom veku. Počet detí s Hb < 110 g/l bol 19,2 % (5,7 % v porovnávackej skupine, p < 0,04) a priemerná hladina Hb bola 116,8 ± 1,1 g/l u detí vo veku 1 roka (120,4 ± 0,9 g/l v porovnávackej skupine, p = 0,014). V 12. mesiaci nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v sérovom železe, sérovom feritíne, priemernom korpuskulárnom objeme, priemernom korpuskulárnom hemoglobíne, distribúcii erytrocytov, hematokrite a transferíne medzi oboma skupinami. Výskyt príznakov gastrointestinálneho traktu bol na úrovni 25 % v skupine s liekom Maltofer v porovnaní so 47 % v skupine s glukonátom železnatým (p = 0,025).

Účinnosť lieku Maltofer sa skúmala aj u 68 predčasne narodených dojčiat (gestačný vek ≤ 32 týždňov). Účastníci dostávali Maltofer v dávke 5 mg železa/kg/deň, pričom s liečbou sa začalo vo veku buď 2 týždne (n = 32), alebo 4 týždne (n = 36). Hematologické parametre a parametre hladín železa sa merali v 2., 4. a 8. týždni života. Podľa očakávaní sa pozorovalo postupné znižovanie hladín železa v oboch skupinách, avšak pri začatí doplnkovej liečby v 2. týždni života sa liečba ukázala byť

významne účinnejšia z hľadiska hladín železa než vo 4. týždni života ($p < 0,05$ pre všetky parametre). Včasná liečba sa nespájala so zvýšeným rizikom morbidít spojených s predčasným narodením.

Vplyv jedla užívaného súběžne s liekom Maltofer sa skúmal v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, porovnávacom klinickom skúšaní u 113 dojčiat a malých detí (vo veku 6 mesiacov až 4 roky, pričom 61 % bolo mladších ako 2 roky) trpiacich anémiou spôsobenou nedostatkom železa ($Hb < 110$ g/l). Liečba pozostávala z 2,5 mg železa/kg telesnej hmotnosti denne podávaných ako kvapky Maltoferu, buď s jedlom (skupina A, $n = 60$), alebo medzi jedlami (1 hodinu pred alebo 2 hodiny po akomkoľvek jedle, skupina B, $n = 53$) po dobu 90 dní. Hodnotenými klinickými príznakmi boli únava, apatia, anorexia a podráždenosť so skóre prideleným ku každému príznaku (0 = absencia príznaku, 1 = stredne silný príznak, 2 = silný príznak). Celkové skóre (0 – 8) sa získalo spočítaním hodnotených príznakov. Analýza účinnosti sa vykonala na základe 93 pacientov, ktorí dokončili celé obdobie sledovania. U oboch skupín došlo k významnému zníženiu celkového klinického skóre: podávanie lieku Maltofer s jedlom (skupina A) – z priemerného skóre 2,70 na 0,74, podávanie lieku Maltofer medzi jedlami (skupina B) – z 2,67 na 0,98. Hladiny Hb sa zvýšili z 98,4 g/l na 111,9 g/l v skupine, ktorá dostávala Maltofer s jedlom po dobu 90 dní, a z 98,5 g/l na 111,0 g/l v druhej skupine (obe, $p < 0,05$). Táto štúdia ukazuje, že Maltofer sa môže podávať súčasne s jedlom bez negatívneho vplyvu na jeho účinnosť. To je dôležité hlavne v pediatrickej populácii, keďže súběžné používanie s jedlom môže uľahčiť podávanie, a preto zlepšiť dodržiavanie liečby. Znášanlivosť sa považovala za uspokojivú v oboch skupinách, s 3 nežiaducimi udalosťami v skupine A a 4 nežiaducimi udalosťami v skupine B. Všetky tieto prípady boli gastrointestinálnymi príznakmi (hlavne hnačka).

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 z IPC dochádza v dvanástniku a lačníku. 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 štúdii sa preukázala významne zvýšená biologická dostupnosť železa z IPC, zatiaľ čo iné štúdie preukázali pozitívny trend, ale žiadne klinicky relevantné účinky súběžného príjmu potravy.

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

Biotransformácia

Väčšina železa sa počas erytropoézy 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.

Eliminácia

Neabsorbované železo sa vylučuje stolicou.

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

Sacharóza, sodná soľ metylparabénu (E219), sodná soľ propylparabénu (E217), krémová aróma (obsahuje propylénglykol a vanilín), hydroxid sodný, čistená voda.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 (30) ml hnedá sklenená fľaša s vloženým kvapkadlom, písomná informácia pre používateľa, kartónová škatuľka.

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 REGISTRÁCI

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

12/0856/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. decembra 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júna 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022