

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Малтофер 10 mg/ml сироп
Maltofer 10 mg/ml syrup

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000069
Разрешение №	B61MKMyp-60130
Датум на издаване	02-09-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml сироп съдържа:

10 mg желязо като желязо (III)-хидроксиполималтозен комплекс (iron(III)-hydroxide polymaltose complex)

Помощни вещества с известно действие:

1 ml сироп съдържа 200 mg захароза, 280 mg сорбитол, 3,25 mg етанол 96%, 0,583 mg метилпарахидроксibenзоат (E218) и 0,167 mg пропилпарахидроксibenзоат (E216); общото количество натрий е 1,2 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

Тъмнокафяв разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на желязен дефицит без анемия и желязодефицитна анемия.

Профилактична терапия на желязен дефицит.

Профилактична терапия на желязен дефицит по време на бременност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на желязодефицитна анемия при деца и възрастни:

Терапията продължава около 3–5 месеца до нормализиране на стойността на хемоглобина. След това терапията трябва да продължи още няколко седмици с доза, подобна на описаната за желязен дефицит без анемия, с цел попълване на желязните депа.

Лечение на желязодефицитна анемия по време на бременност:

Терапията трябва да продължи до нормализиране на стойността на хемоглобина. След това терапията трябва да продължи най-малко до края на бременността с доза, подобна на описаната за желязен дефицит без анемия, с цел попълване на желязните депа и добавка с оглед на повишените нужди от желязо по време на бременността.

Лечение и превенция на желязен дефицит без анемия:

Терапията продължава около 1–2 месеца.



Таблица 1. Доза при деца и възрастни:

Пациент	Лечение на желязодефицитна анемия	Железен дефицит без анемия	Профилактична терапия
Кърмачета	2,5–5 ml (25–50 mg желязо) дневно	--*	--*
Деца на 1–12 години	5–10 ml (50–100 mg желязо) дневно	2,5–5 ml (25–50 mg желязо) дневно	--*
Деца над 12 години и възрастни	10–30 ml (100–300 mg желязо) дневно	5–10 ml (50–100 mg желязо) дневно	--*
Бременни жени	20–30 ml (200–300 mg желязо) дневно	10 ml (100 mg желязо) дневно	5–10 ml (50–100 mg желязо) дневно

* Поради ниските дози, лечението и превенцията на железен дефицит без анемия при бебета и превенцията на железен дефицит при деца и възрастни може да се провеждат само с желязо под формата на капки (т.е. с Малтофер перорални капки).

Начин на приложение

Храната и напитките не влияят на абсорбцията на желязо от Малтофер. Малтофер може да се приема без храна или свързано с храненията. Въпреки това се препоръчва Малтофер да се приема по време на или непосредствено след хранене. Това може да намали стомашно-чревните странични ефекти.

Смесването на Малтофер с течна храна също помага да се предотврати оцветяването на зъбите.

Специални популации

Липсват или има много ограничени данни от клинични проучвания при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, пациенти в старческа възраст или пациенти с анамнеза или данни за значими стомашно-чревни заболявания. Като се вземе предвид постмаркетинговия опит, няма доказателство, което да дава основания да се предполага, че профилът на безопасност и ефикасност на Малтофер е различен при тези пациенти и следователно за тези популации пациенти не са необходими специални препоръки за дозата.

Начин на приложение

Перорално приложение

Дневната доза може да се раздели на отделни дози или да се приеме наведнъж. Малтофер сироп трябва да се приема по време на или непосредствено след хранене. Приложената мерителна чашка се използва за точно прилагане на дозата.

Малтофер сироп може да се смесва с плодови или зеленчукови сокове, или с детска храна, или с кърма в бутилка. Лекото оцветяване на сместа не повлиява вкуса на сока/детската храна или ефикасността на Малтофер.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към желязо (III)-хидроксиполималтозния комплекс (IPC) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Претоварване с желязо, например хемахроматоза или хемосидероза.

Смущения в усвояването на желязото, например анемия вследствие на отравяне с олово, сидероахрестична анемия или таласемия.

Анемия, непричинена от железен дефицит, например хемолитична анемия или метаболитна анемия, дължаща се на дефицит на витамин В₁₂.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции или тумори могат да причинят анемия. Тъй като желязото може да бъде оползотворено само след коригиране на първичното заболяване, препоръчва се оценка на съотношението полза/риск.

По време на лечението с Малтофер може да се наблюдава тъмно оцветяване на изпражненията, но това няма клинично значение.

Малтофер сироп съдържа:

- Метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат
Могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип)
- Захароза
Съдържа 200 mg захароза на ml. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит, не трябва да приемат това лекарство. Захарозата може да увреди зъбите.
- Натрий
Съдържа 1,2 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,06 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.
- Сорбитол
Съдържа 0,28 g сорбитол във всеки ml. Сорбитолът може да причини стомашно-чревно неразположение и слабо изразено слабително действие. Този лекарствен продукт не трябва да се приема от/прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.
- Етанол 96 %
Това лекарство съдържа 3,4 mg алкохол (етанол) във всеки ml, което е еквивалентно на 34 mg/10 ml (%w/v). Количеството в 10 ml (100 mg желязо) от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 1 ml бира или 1 ml вино.
Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия на ИРС с тетрациклин или алуминиев хидроксид са изследвани в три проучвания при хора (кръстосан модел, 22 пациенти за проучване). Не е наблюдавано значително намаляване на абсорбцията на тетрациклин. Плазмената концентрация на тетрациклин не спада под нивото на минималната инхибиторна концентрация, необходима за бактериостаза. Абсорбцията на желязо от ИРС не се намалява от алуминиев хидроксид или тетрациклин. Следователно ИРС може да се прилага едновременно с тетрациклин или други фенолни съединения, както и с алуминиев хидроксид.

Проучвания при плъхове с тетрациклин, алуминиев хидроксид, ацетилсалицилат, сулфасалазин, калциев карбонат, калциев ацетат и калциев фосфат в комбинация с витамин D₃, бромазепам, магнезиев аспартат, D-пенициламин, метилдопа, парацетамол и ауранофин не са показали никакви взаимодействия с ИРС.

Също така не са наблюдавани взаимодействия с хранителни съставки като фитинова киселина, оксалова киселина, танин, натриев алгинат, холин и холинови соли, витамин А, витамин D₃ и витамин Е, соево масло и соево брашно в *in vitro* проучвания с ИРС. Тези резултати предполагат, че ИРС може да се приема по време на или непосредствено след прием на храна.

Млякото не влияе на абсорбцията на желязо от Малтофер. Следователно Малтофер може да се смесва с кърма или с краве мляко.

Хемокултният тест (специфичен за Hb) за откриване на окултни (скрити) кръвоизливи не е нарушен, поради което не е необходимо да се прекъсва терапията.



Едновременното приложение на парентерално желязо и Малтофер не се препоръчва, тъй като абсорбцията на пероралното желязо ще бъде намалена.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от клинични проучвания относно употребата на Малтофер при бременни жени през първия триместър. Към днешна дата няма съобщения за сериозни нежелани реакции след прием на Малтофер в терапевтични дози за лечение на анемия по време на бременност. Данни от проучвания при животни не показват риск за фетуса и майката (вж. в точка 5.3).

Проучвания при бременни жени след първия триместър не показват нежелани ефекти на Малтофер върху майките и/или новородените (вж. в точка 5.1). Следователно има малка вероятност за отрицателно влияние върху фетуса при приложение на Малтофер.

Кърмене

Кърмата при хора съдържа желязо, което е свързано с лактоферин. Количеството желязо, което преминава от ИРС в майчината кърма, е неизвестно. Има малка вероятност приложението на Малтофер при кърмещи жени да причини нежелани лекарствени реакции у кърмачето. Като предпазна мярка жените в детеродна възраст, бременните и кърмачките трябва да използват Малтофер само след консултация с лекар. Препоръчва се оценка на съотношението полза/риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани съответни проучвания. Малко вероятно е обаче Малтофер да повлияе способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността и поносимостта на Малтофер е оценена в мета-анализ на 24 публикации или доклади от клинични проучвания, включващи общо 1 473 лекувани пациенти. Основните нежелани лекарствени реакции, съобщени в тези проучвания, са от четири системно-органични класа (вж. Таблица 2).

Промяната в цвета на изпражненията е добре известна лекарствена реакция на пероралните желязосъдържащи лекарства, но се счита, че няма клинично значение и за много случаи не е докладвано. Други често наблюдавани нежелани лекарствени реакции са стомашно-чревни нарушения (диария, гадене, коремна болка и запек).



Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции (НЛР), установени в клинични проучвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Нарушения на нервната система			Главоболие	Тремор
Стомашно-чревни нарушения	Оцветени изпражнения ⁽¹⁾	Диария, гадене, коремна болка ⁽²⁾ , запек	Повръщане ⁽³⁾ , оцветяване на зъбите, гастрит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Пруритус, обрив ⁽⁴⁾ , уртикария ⁽⁵⁾ , еритем ⁽⁵⁾	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан				Мускулни спазми ⁽⁶⁾ , миалгия

- 1 Оцветени изпражнения са били съобщавани с по-малка честота в мета-анализа, но това по принцип е добре позната, свързана с лекарството реакция при пероралната терапия с желязо. По тази причина тя спада към много честите нежелани реакции.
- 2 Включва: коремна болка, диспепсия, епигастрален дискомфорт, подуване на корема
- 3 Включва: повръщане, регургитация
- 4 Включва: обрив, макуларен обрив, везикулозен обрив
- 5 Спонтанно съобщавани събития от постмаркетинговия опит, изчислена честота $< 1/491$ пациенти (горна граница на 95 % доверителен интервал)
- 6 Включва: неволна мускулна контракция

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: + 359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране има малка вероятност за интоксикации или натрупване на желязо с IPC поради слабата му токсичност (т.е. при мишки или плъхове: летална доза, 50% (LD_{50}) $> 2\ 000\ mg\ Fe/kg$ телесно тегло) и контролираното обратно захващане на желязото чрез активна абсорбция, която се контролира от нуждата и ограничава приема на желязо. Няма съобщени случаи на инцидентно отравяне с фатален изход.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антианемични препарати, тривалентно желязо, перорални препарати на желязото; железен оксид полималтозен комплекс, АТС код: В03АВ05

Механизъм на действие

При ИРС ядрото на полинуклеарния железен (III)-хидроксид е повърхностно заобиколено от множество нековалентно свързани полималтозни молекули, в резултат на което е получен комплекс със средно общо молекулно тегло приблизително 50 kD. Полинуклеарното ядро на желязото в ИРС е със структура, която е подобна на тази на протеина за физиологично съхранение на желязото – феритин. ИРС е стабилен комплекс и при физиологични условия не отделя големи количества желязо. Поради размера на ИРС степента на дифузия през мукозната мембрана е около 40 пъти по-малка от тази на повечето водоразтворими соли на желязо (II), съществуващи във воден разтвор като комплекса хексахидро-желязо (II). Желязото от ИРС се поема от червата посредством активен механизъм.

Фармакодинамични ефекти

Абсорбираното желязо се свързва с трансферин и се използва за синтеза на хемоглобин в костния мозък или се съхранява основно в черния дроб, където се свързва с феритин. За фармакодинамичните свойства, свързани с лекарствени взаимодействия, вижте точка 4.5.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Малтофер за нормализиране на хемоглобина и възстановяване на нивата на запасите от желязо е демонстрирана в множество рандомизирани клинични изпитвания, контролирани с плацебо или лекарство за сравнение, проведени при възрастни и деца с различен статус на желязото. Тези изпитвания включват над 3 800 участници, от които приблизително 2 300 участници са получавали Малтофер.

Възрастни и хора в старческа възраст

В две плацебо-контролирани проучвания Малтофер (200 mg желязо/ден) значително повишава нивата на хемоглобина и на серумния феритин при възрастни с железен дефицит, но без анемия, съответно след 8 седмици и 6 месеца лечение.

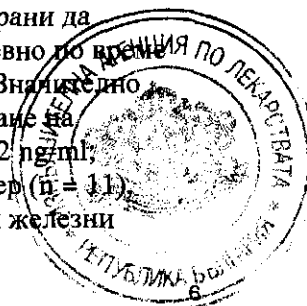
В сравнителни контролирани проучвания, включващи > 300 лекувани с Малтофер възрастни пациенти, Малтофер (100 до 200 mg желязо/ден) предизвиква значително повишаване на нивата на хемоглобина, подобно на това, наблюдавано след 3 седмици до 6 месеца лечение с железен сулфат или железен фумарат.

Установено е, че ефикасността на Малтофер се увеличава пропорционално на дозата. При прием на Малтофер повечето пациенти постигат нормални нива на хемоглобина при доза 200 mg, отколкото при доза 100 mg желязо. Освен това времето за достигане на нормални нива на хемоглобина е по-кратко при по-високата доза.

Доказано е, че Малтофер е с добра поносимост, с по-малко нежелани реакции, особено от страна на стомашно-чревния тракт, в сравнение с железни препарати.

Плацебо-контролирани клинични изпитвания при възрастни

В едно рандомизирано, единично-сляпо проучване 46 кръводарители с нормални нива на хемоглобина (≥ 135 g/l) и с нормални нива (серумен феритин 50–150 ng/ml; n = 23) или с дефицит (серумен феритин < 20 ng/ml; n = 23) на железни запаси са рандомизирани да получават лечение с Малтофер таблетки за дъвчене (100 mg желязо два пъти дневно по време на хранене) или с наподобяващо го плацебо в продължение на общо 8 седмици. Значително повишаване на нивата на хемоглобина (от 143 до 150 g/l; p = 0,03) и възстановяване на железните запаси на организма (повишаване на серумния феритин от 16,2 до 43,2 ng/ml; p = 0,002) се наблюдава при участници с железен дефицит, получаващи Малтофер (n = 11) в сравнение с тези, получаващите плацебо (n = 12). При участниците с нормални железни



запаси Малтофер (n = 11) или плацебо (n = 12) не показват значителен ефект. Лечението с Малтофер таблетки за дъвчене се понася добре и не се съобщава за стомашно-чревни симптоми.

В едно 6-месечно, двойносляпо, рандомизирано проучване 48 участници от мъжки пол с желязен дефицит, дефиниран като серумен феритин ≤ 30 ng/ml, са рандомизирани да получават Малтофер таблетки (200 mg желязо/ден), микрокапсулиран желязен сулфат (180 mg желязо/ден) или плацебо, приемани с храненията, и 50 mg аскорбинова киселина. Четиридесет и пет участници са завършили 6-месечните оценки (n = 15 във всяка група). След 6 месеца лечението с Малтофер е довело до повишаване на нивата на хемоглобина (+3,3 g/l; $p < 0,05$ в сравнение с плацебо). Повишаването на серумния феритин е 27,4 ng/ml ($p < 0,05$ в сравнение с плацебо) в групата на Малтофер. Лечението с Малтофер таблетки е понесено добре и е причинило по-малко стомашно-чревни симптоми от редовните препарати с желязен сулфат.

Краткотрайни сравнителни контролирани проучвания (продължителност < 12 седмици)

В едно двойносляпо, двойномаскирано проучване 121 възрастни с желязодефицитна анемия (дефинирана като Hb 85–120 g/l, средно съдържание на хемоглобин в еритроцитите (MCH) < 28 pg и/или средна концентрация на хемоглобин в еритроцитите < 33 g/dl) са рандомизирани да получават Малтофер таблетки (100 mg желязо два пъти дневно с храненията; n = 60) или стандартна доза желязен сулфат (60 mg желязо 3 пъти дневно 30 минути преди храненията; n = 61) в продължение на 9 седмици. Данните от анализа по протокол (n = 80) показват значително повишаване в средното ниво на хемоглобина от 107,4 g/l до 113,4 g/l след 3 седмици в групата на Малтофер ($p = 0,01$). След 9 седмици средното ниво на хемоглобина в групата на Малтофер е 120,3 g/l ($p < 0,05$ спрямо това след 3 седмици). Данните от анализа на групата с намерение за лечение (n = 52 във всяка група) показват значително повишени стойности на хемоглобина от 108,9 g/l до 121,1 g/l в групата на Малтофер след 9 седмици ($p < 0,0001$). Най-честата нежелана реакция, свързана с лечението с Малтофер е диария (n = 5).

Сравнителни контролирани проучвания (продължителност ≥ 12 седмици)

В едно едноцентрово, открито, рандомизирано, паралелно-групово проучване е сравнено лечението с Малтофер капки или желязен сулфат сироп, 100 mg желязо два пъти дневно в продължение на 12 седмици, при 143 анемични кръводарители (Hb < 136 g/l за мъже, Hb < 120 g/l за жени; серумен феритин < 20 ng/ml). Нивата на хемоглобина, средния обем на еритроцитите (MCV) и MCH са повишени по сходен начин и в двете групи на лечение. Повишаването на серумния феритин е 2,6 ng/ml в групата на Малтофер. Най-честата нежелана реакция е стомашно-чревна непоносимост, възникваща значително по-рядко при Малтофер (44,7 % в групата на лечение с желязен сулфат спрямо 8,6–17,5 % в групите на лечение с Малтофер; $p < 0,0001$).

В едно 12-седмично рандомизирано проучване са оценени две дози Малтофер таблетки за дъвчене (100 mg съответно веднъж или два пъти дневно) спрямо желязен сулфат (60 mg два пъти дневно). Участници в проучването са 145 кръводарители с желязодефицитна анемия (Hb < 133 g/l за мъже, Hb < 116 g/l за жени). Таблетките Малтофер са прилагани с храненията (закуска и вечеря), а желязният сулфат е прилаган на гладно. Общо 15 пациенти са оттеглени от участие в проучването поради нарушения на протокола. Що се отнася до нормализирането на стойностите на хемоглобина, една дневна доза Малтофер 200 mg желязо (100 mg два пъти дневно) показва повече ефикасност от една доза Малтофер 100 mg (веднъж дневно). В края на 12-те седмици нормални нива на хемоглобина са достигнати при почти 80 % от пациентите, получаващи Малтофер 200 mg желязо/ден (n = 45), в сравнение с 50 % от пациентите, получаващи Малтофер 100 mg желязо/ден (n = 40). Поява на гадене и повръщане е наблюдавана и в двете групи на Малтофер, без разлика между групите. В групата на лечение с Малтофер нито един пациент не е спрял преждевременно лечението поради тези нежелани реакции, докато в групата на лечение с желязен сулфат 24 % от пациентите са спрели лечението поради гадене и повръщане.



Проучвания при юноши

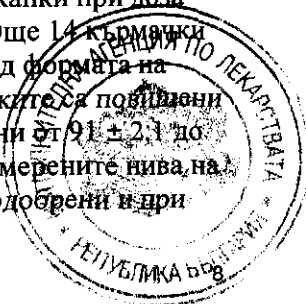
В едно плацебо-контролирано проучване на 120 юноши на възраст 15 до 18 години е показано, че Малтофер подобрява стойностите на желязото при юноши с железен дефицит (със или без анемия). Участниците са разделени на 4 групи с по 30 участника в група: контрол с плацебо, контрол с добавка, железен дефицит (трансферинова сатурация (TSAT) < 16 %; Hb \geq 115 g/l за момчета, Hb \geq 105 g/l за момичета), железен дефицит и анемия (Hb < 105 g/l). 3-те групи на активно лечение са получавали Малтофер 100 mg желязо/ден под формата на таблетка 6 дни/седмица, в продължение на 8 месеца. В края на проучването и трите групи на лечение демонстрират значително увеличение в показателите на желязото в сравнение с групата на плацебо, включително коригиране на железния дефицит и анемията. Не са съобщени стомашно-чревни нежелани реакции.

Бременни и кърмачки

Ефикасността и безопасността на Малтофер се подкрепят от едно открито, рандомизирано, контролирано проучване, включващо 80 бременни жени с желязодефицитна анемия (Hb \leq 105 g/l, серумен феритин \leq 15 ng/ml). Пациентките са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Малтофер (n = 39) или железен сулфат (n = 41), във всяка група – 100 mg желязо два пъти дневно по време на или след хранене, в продължение на 90 дни. В групата на лечение с Малтофер нивата на хемоглобина са повишени от $96,4 \pm 8,9$ g/l на изходното ниво до $103,0 \pm 7,0$ g/l, $110,5 \pm 7,5$ g/l и $118,9 \pm 5,3$ g/l съответно в дни 30, 60 и 90. Серумното ниво на феритина в ден 90 е $17,9 \pm 3,9$ ng/ml при лекуваните с Малтофер. Нежеланите събития са значително по-редки в групата на лечение с Малтофер, отколкото в групата на лечение с железен сулфат и са възникнали съответно при 12 (29,3 %) и 22 (56,4 %) пациентки (p = 0,015). Спазването на предписанията във връзка с лечението от страна на пациентките е значително по-добро в групата на лечение с Малтофер. В ден 90 средният брой върнати таблетки/опаковки в групата на лечение с Малтофер е значително по-малък от средния брой върнати таблетки в групата на лечение с железен сулфат (съответно 1,53 спрямо 2,97, p = 0,015).

Едно контролирано изпитване на Малтофер в сравнение с нелекувана контролна група включва 50 здрави кърмачки без анемия, с нормални показатели на кръвната картина, нива на серумния феритин над 30 ng/ml и достатъчно количество кърма. В това проучване, което оценява ефикасността и безопасността на Малтофер при кърмачки и техните бебета, двадесет и пет жени са лекувани с Малтофер таблетки за дъвчене (100 mg желязо/ден) в продължение на 3 месеца, а останалите 25 жени не получават лечение с желязо. При майките, лекувани с Малтофер, средните нива на хемоглобина са повишени от $111 \pm 0,41$ на изходно ниво до $124 \pm 0,56$ g/l, а нивата на серумния феритин са повишени от $44,53 \pm 1,12$ до $67,55 \pm 1,2$ ng/ml, (p < 0,001 за всички показатели) след 3 месеца. При нелекуваните майки, средните нива на хемоглобина са понижени от $111,5 \pm 0,35$ до $91,1 \pm 0,38$ g/l, а нивата на серумния феритин са понижени от $44,95 \pm 1,69$ до $19,03 \pm 1,54$ ng/ml, (p < 0,001 за всички показатели). Подобна тенденция е наблюдавана при кърмачетата след 3 месеца, които показват значително понижаване на хемоглобина (от $167,1 \pm 0,45$ g/l на изходно ниво до $125,9 \pm 0,59$ g/l) и серумния феритин (от $151,5 \pm 1,51$ ng/ml до $95,99 \pm 1,44$ ng/ml), когато майките не са лекувани с желязо (p < 0,001 за всички показатели). При майките, лекувани с Малтофер, се наблюдава значително повишение (p < 0,001) на желязото ($12,3 \pm 0,1$ до $20,4 \pm 0,26$ μ mol/l) и лактоферина ($3,75 \pm 0,05$ до $3,96 \pm 0,03$ g/l) в кърмата. Новородените от майки, получили лечение с Малтофер, показват нормални нива на хемоглобина и показателите на желязото след 3 месеца на лечение. Не се съобщават значими нежелани събития, свързани с лечението с Малтофер при никоя от кърмачките или техните бебета.

Тези резултати се подкрепят и от друго проучване при кърмачки с лека желязодефицитна анемия 7 до 12 седмици след раждането. Седем жени са лекувани с Малтофер капки при доза 300 mg желязо на ден, намалена наполовина след 2,5 до 3 месеца на лечение. Още 14 кърмачки са лекувани с Малтофер в комбинация с фолиева киселина (Малтофер Фол) под формата на таблетки. След 3,5 до 4 месеца на лечение хематологичните показатели на майките са повишени до стойности в границите на нормата (напр. нивата на хемоглобина са повишени от $91 \pm 2,1$ до $121 \pm 1,6$ g/l, нивата на серумния феритин от 6 (2–12) до 34 (28–61) ng/ml), а измерените нива на желязо и лактоферин в кърмата са подобрени. Еритроцитните показатели са подобрени и при



кърмачетата, като хемоглобинът е повишен от $114,1 \pm 1,8$ g/l на изходно ниво до $124,3 \pm 2,9$ g/l в края на проучването. Лечението с Малтофер е понесено добре.

Педиатрична популация

В едно двойнослепо, контролирано проучване ефикасността, поносимостта и спазването на предписанията, свързани с лечението с Малтофер капки, са сравнени с тези при лечението с железен сулфат капки. Деца на възраст между 6 месеца и 2 години с диагноза на желязодефицитна анемия ($Hb = 80-110$ g/l; $MCV \leq 70$ fl, серумно желязо ≤ 30 mcg/dl, общ желязосвързващ капацитет < 470 mcg/dl, $TSAT \leq 15$ %, серумен феритин < 7 ng/ml), са получавали Малтофер ($n = 50$) или железен сулфат ($n = 50$), прилагани при доза 5 mg желязо/kg телесно тегло, като 1 дневна доза, приета рано сутрин. От 100-те включени в проучването деца 11 са оттеглени от проучването и са оценявани резултатите на останалите 89 пациенти (45 в групата на лечение с Малтофер). След 12 седмици на лечение с Малтофер нивата на хемоглобина са повишени от $101,3 \pm 8,9$ до $118,9 \pm 5,8$ g/l, а нивата на серумния феритин от $18,73 \pm 3,32$ до $46,38 \pm 3,34$ ng/ml. Най-честата нежелана реакция, наблюдавана при лечението, е запек, който възниква при 40 % от децата, лекувани с Малтофер, спрямо 61 % от децата, лекувани с железен сулфат. Приемането, спазването на предписанията, свързани с лечението, и поносимостта са по-големи в групата на лечение с Малтофер, отколкото в групата на лечение с железен сулфат. Резултатите са обобщени в Таблица 3:

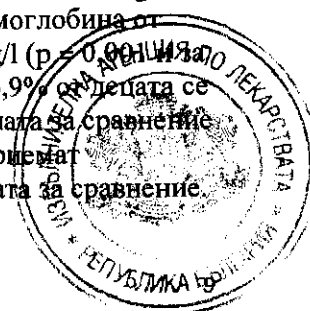
Таблица 3 Показатели за ефикасност преди и след 12 седмици на лечение с Малтофер или железен сулфат при деца с желязодефицитна анемия

	Група на Малтофер (n = 45)		Група на железен сулфат (n = 44)	
	Изходно ниво	След 12 седмици	Изходно ниво	След 12 седмици
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)	$64,13 \pm 10,80$	$78,68 \pm 12,67$	$63,12 \pm 11,89$	$69,21 \pm 8,76$
Серумно желязо (mcg/dl)	$25,28 \pm 9,67$	$45,34 \pm 12,38$	$24,91 \pm 8,69$	$35,34 \pm 10,78$
Серумен феритин (ng/ml)	$18,73 \pm 3,32$	$46,38 \pm 3,34$	$18,29 \pm 2,78$	$36,56 \pm 6,37$
Трансферин (mg/dl)	$215,73 \pm 30,48$	$216,38 \pm 22,34$	$218,29 \pm 19,78$	$219,56 \pm 12,37$
Трансферинова сатурация (%)	$10,80 \pm 3,20$	$15,33 \pm 3,45$	$10,20 \pm 4,12$	$16,01 \pm 2,41$

Забележки: Hb = хемоглобин; mcg = микрограм; MCV = среден обем на еритроцитите.

Ефикасността на суплементацията с Малтофер и железен сулфат по отношение на хематологичните параметри е оценена в едно 6-месечно, рандомизирано, сравнително клинично изпитване при 37 деца (на възраст 8 месеца до 14 години, 22 мъже и 15 жени) с желязодефицитна анемия (хемоглобин < 115 g/l, хематокрит < 35 %, $MCV < 75$ fl, феритин < 20 ng/ml). Децата са рандомизирани на лечение с 6 mg желязо/kg телесно тегло дневно, като приемат Малтофер сироп ($n = 17$) или железен сулфат ($n = 20$) в продължение на 3 месеца, последвано от доза 3 mg желязо/kg телесно тегло дневно в продължение на още 3 месеца. Средните нива на хемоглобина са повишени в групата на Малтофер от 100 ± 6 g/l до 116 ± 7 g/l по време на 6-месечния период на лечение, а нивата на серумния феритин са понижени от $22,6 \pm 24,3$ ng/ml до $11,8 \pm 7,8$ ng/ml.

Ефикасността, поносимостта и приемането на лечението с Малтофер сироп ($n = 52$) са сравнени с тези при железен глицин сулфат сироп ($n = 51$) в едно рандомизирано, открито проучване при 103 деца с желязодефицитна анемия на възраст > 6 месеца. Пациентите са получавали 5 mg желязо/kg/ден в продължение на 4 месеца. Средното повишение в нивата на хемоглобина от изходното ниво до месеци 1 и 4 при Малтофер е съответно 12 ± 9 g/l и 23 ± 13 g/l ($p = 0,001$) за двете групи на лечение спрямо изходното ниво). В групата на Малтофер при 26,9% от децата се съобщава за стомашно-чревни нежелани събития в сравнение с 50,9 % при групата за сравнение ($p = 0,012$). В месеци 1 и 4 приемането на лечението и охотата с която децата приемат лекарството са значително по-високи в групата на Малтофер, отколкото в групата за сравнение.



Ефикасността и безопасността при превенция на анемия са оценени в едно отворено проучване, сравняващо 6–8 месеца на лечение с Малтофер капки или железен глюконат сироп при 105 здрави деца на възраст 4–6 месеца по време на включването им в проучването. Пациентите са рандомизирани да получават или Малтофер (n = 52), или железен глюконат (n = 53) при доза 7,5 mg желязо/ден за децата на възраст 4–6 месеца и 15,0 mg желязо/ден за децата на възраст 6–12 месеца. Малтофер е бил ефективен за превенция на желязодефицитна анемия в ранна детска възраст. Делът на децата с хемоглобин < 110 g/l е 19,2 % (5,7 % в групата за сравнение, p < 0,04), а средното ниво на хемоглобина е 116,8 ± 1,1 g/l при възраст 1 година (120,4 ± 0,9 g/l в групата за сравнение, p = 0,014). Няма значителна разлика между двете групи на 12-тия месец по отношение на серумното желязо, серумния феритин, средния обем на еритроцитите, средното съдържание на хемоглобин в еритроцитите, еритроцитното разпределение, хематокрита и трансферина. Симптомите от страна на стомашно-чревния тракт са 25 % в групата на лечение с Малтофер в сравнение с 47 % в групата на лечение с железен глюконат (p = 0,025).

Ефикасността на Малтофер е проучена и при 68 недоносени бебета (гестационна възраст ≤ 32 седмици). Участниците са получавали Малтофер при доза 5 mg желязо/kg/ден, започвайки от възраст 2 седмици (n = 32) или 4 седмици (n = 36). Хематологичните показатели и показателите на желязния статус са измерени при възраст 2, 4 и 8 седмици. Както се е очаквало, и в двете групи е наблюдавано постепенно понижаване на показателите на желязния статус. Започването на суплементация на възраст 2 седмици обаче се оказва значително по-ефикасно от започването на възраст 4 седмици по отношение на желязния статус (p < 0,05 за всички показатели). Ранното лечение не е свързано с повишен риск от заболявания, свързани с преждевременното раждане.

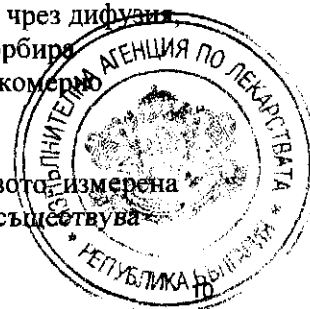
Влиянието на приема на храна едновременно с Малтофер е изследвано в едно рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, сравнително клинично изпитване при 113 кърмачета и малки деца (на възраст от 6 месеца до 4 години; 61 % са били на възраст под 2 години), страдащи от желязодефицитна анемия (Hb < 110 g/l). Лечението се е състояло от 2,5 mg желязо/kg телесно тегло дневно, прилагани като Малтофер капки, с храненията (група А, n = 60) или между храненията (1 час преди или 2 часа след всяко хранене, група Б, n = 53) за период от 90 дни. Оценяваните клинични симптоми са умора, апатия, анорексия и раздразнителност, като за всеки от симптомите е давана оценка (0 = липсва, 1 = умерено, 2 = значително). Общ резултат (0–8) е изведен от сумиране на оценките на симптомите. Анализът на ефикасността е проведен на базата на данни от 93 пациенти, които са завършили целия период на наблюдение. Има значително понижаване в общия клиничен резултат и при двете групи. Прилаган с храненията Малтофер (група А) – от средно 2,70 до 0,74; прилаган между храненията Малтофер (група Б) – от 2,67 до 0,98. Нивата на хемоглобина са повишени от 98,4 g/l до 111,9 g/l в групата, получавала Малтофер с храна в продължение на 90 дни, и от 98,5 g/l до 111,0 g/l в другата група (p < 0,05 и за двете). Това проучване показва, че Малтофер може да се прилага едновременно с храненията, без това да попречи на ефикасността му. Това е от значение особено за педиатричната популация, тъй като едновременното прилагане с храна може да улесни приложението и следователно да подобри спазването на предписаната схема на лечение. Поносимостта е отчетена като задоволителна и при двете групи с 3 нежелани събития в група А и 4 нежелани събития в група Б. Всички случаи са свързани със стомашно-чревни симптоми (главно диария).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Желязото в активното вещество желязо (III)-хидроксиполималтозен комплекс не присъства в стомашно-чревния тракт като свободно желязо и не се абсорбира в организма чрез дифузия, както това става при солите на желязо (II). Вместо това желязото от ИРС се абсорбира посредством контролиран механизъм, който предотвратява абсорбиране на прекомерно количество желязо в случай на предозиране с Малтофер.

Увеличаването на серумното желязо не се свързва с общата абсорбция на желязото, измерена като включване в хемоглобина. Проучвания с радиомаркиран ИРС показват, че съществува



добра връзка между процента на еритроцитното поглъщане (включване в хемоглобина) и абсорбцията, изразена количествено чрез пълната кръвна картина. Най-високата абсорбция на желязо от ИРС е в дуоденума и йеюна. Както и при други перорални желязосъдържащи препарати, относителната абсорбция на желязо от ИРС, измерена като включване в хемоглобина, се е понижавала с увеличаване на дозите желязо. Установена е и връзка между степента на железния дефицит (т.е. нивата на серумния феритин) и относителното количество абсорбирано желязо (т.е. колкото по-голям е железният дефицит, толкова по-добра е относителната абсорбция). При неклинични и клинични проучвания е установено, че за разлика от железните соли, храната няма негативно влияние върху бионаличността на желязото от ИРС. Значително повишаване на бионаличността на желязо от ИРС е демонстрирано в едно клинично проучване, а други проучвания показват положителна тенденция, но никакви клинично значими ефекти при едновременно приемане с храна.

Разпределение

Абсорбираното в стомашно-чревния тракт желязо преминава в кръвта, където веднага се свързва с трансферин. Свързаното с трансферин желязо се разпределя към участъците, където има нужда от него или към складиращи органи като черния дроб и слезката. Разпределението на желязо от ИРС след абсорбирането му е показано в едно проучване с помощта на двойноизотопна техника (^{55}Fe и ^{59}Fe).

Биотрансформация

По-голямата част от желязото се включва в пренасящия кислород протеин хемоглобин по време на еритропоезата в костния мозък или се съхранява като феритин. Желязото от еритроцити се рециклира в края на жизнения им цикъл. Продуктите от разграждането на полималтозата (малтоза и глюконат) се превръщат в глюкоза, която се използва при междинния метаболизъм.

Елиминиране

Неабсорбираното желязо се екскретира чрез изпражненията.

Фармакокинетика при специални популации

Липсват данни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при прилагане на единична доза и многократно прилагане, генотоксичност или репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза,
Сорбитол,
Метилпарахидроксибензоат (E218),
Пропилпарахидроксибензоат (E216),
Етанол 96%,
Сметанова есенция (съдържа пропилен гликол и ванилин),
Натриев хидроксид,
Пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °С в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

150 ml бутилки от кафяво стъкло тип III със защитени винтови капачки. Мерителна чашка за приложение покрива винтовата капачка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Франция
Тел.: + 33 (0)1 41 06 58 90
Факс: + 33 (0)1 41 06 58 99

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000069

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 4 февруари 2000 г.
Дата на последно подновяване: 22 декември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

април 2021 г.

