

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ (MALTOFER® FOL)

Склад:

діюча речовина:

1 таблетка містить 357 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозату, що еквівалентно 100 мг заліза, фолієвої кислоти 0,35 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, какао-порошок, натрію цикламат, поліетиленгліколь 6000, тальк, ванілін, декстрати, ароматизатор шоколадний.

Лікарська форма. Таблетки жувальні.

Основні фізико-хімічні властивості: коричневі таблетки з вкрапленнями білого кольору і рискою.

Фармакотерапевтична група. Антианемічний засіб. Комплексні препарати, що містять залізо і фолієву кислоту.

Код АТХ В03А D04.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Поверхня багатоядерної основи заліза (III) гідроксиду в складі полімальтозного комплексу гідроксиду заліза оточена нековалентно зв'язаними молекулами полімальтози, що зумовлює середню загальну молекулярну масу близько 50 кДа. Структура багатоядерної основи заліза (III) гідроксиду в складі комплексу залізо-полімальтоза подібна до структури феритину – фізіологічного білкового депо заліза. Полімальтозний комплекс гідроксиду заліза є стабільним та не вивільняє залізо у великій кількості в нормальних фізіологічних умовах. Через його розмір дифузія полімальтозного комплексу гідроксиду заліза через слизову оболонку є приблизно в 40 разів меншою, ніж дифузія більшості водорозчинних солей заліза (II), що містяться у водних розчинах як комплекс гексааква-залізо (II). Залізо з полімальтозного комплексу абсорбується у кишечнику із залученням активних механізмів. Фолієва кислота (фолат) належить до вітамінів групи В. Вона є попередником тетрагідрофолату, коферменту, який бере участь в різних метаболічних процесах, включаючи біосинтез нуклеїнових кислот, пуринів та тимідилатів. Фолієва кислота необхідна для синтезу нуклеопротейнів та підтримки нормального еритропоезу. Абсорбоване залізо зв'язується з трансферинном і використовується для синтезу гемоглобіну в кістковому мозку або депонується переважно в печінці у зв'язаному з феритином вигляді.

Клінічна ефективність.

У період вагітності збільшується потреба в залізі приблизно до 0,8 мг/добу протягом першого триместру та до 6 мг/добу протягом третього триместру вагітності. Окрім того, збільшується потреба у фолієвій кислоті у період вагітності. Низький вміст фолієвої кислоти може проявлятися ознаками дефіциту як у матері (анемія, периферична нейропатія), так і у плода (вроджені дефекти невральної трубки).

За участю вагітних жінок було проведено клінічні дослідження профілю безпеки та ефективності лікування дефіциту заліза з анемією або без неї, а також профілактики дефіциту заліза та фолієвої кислоти при лікуванні полімальтозним комплексом гідроксиду заліза у поєднанні з фолієвою кислотою (Мальтофер® Фол). Зміни гематологічних показників порівнювали під час лікування таблетками жувальними Мальтофер® Фол у дозі 100–300 мг заліза на добу разом із 0,35 мг фолієвої кислоти на добу порівняно зі стандартними препаратами сульфату заліза (II) з фолієвою кислотою та без неї. У дослідженні оцінювали ефективність полімальтозного комплексу гідроксиду заліза із додаванням фолієвої кислоти порівняно з ефективністю внутрішньовенних форм заліза, та ще одне дослідження вивчало ефективність та переносимість препарату Мальтофер® Фол порівняно з дієтою з високим вмістом заліза. У дослідження було включено приблизно 700 вагітних жінок з нормальним та зниженим рівнем заліза, більше 400 з яких отримували Мальтофер® Фол.

Лікування вагітних жінок препаратом Мальтофер® Фол продемонструвало поліпшення гематологічних показників, подібне до результатів лікування препаратом Мальтофер® невагітних пацієнтів, а також добру переносимість. У клінічних дослідженнях було виявлено збільшення вмісту гемоглобіну в середньому на 0,72–2,2 г/дл ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками до початку терапії із застосуванням препарату Мальтофер® Фол, таке підвищення зберігалось протягом періоду від 30 днів до 2,5 місяця. Крім того, було виявлено покращення вмісту феритину в сироватці крові (5,74 мкг/л) та феритину в еритроцитах (в середньому 6,3 мкг/г або 5,74 мкг/г після терапії тривалістю від 30 днів до 2,5 місяця порівняно з показниками до початку лікування). У відкритому дослідженні оцінювали ефективність застосування препарату Мальтофер® Фол (по 200 мг полімальтозного комплексу гідроксиду заліза на добу протягом 10 днів та по 100 мг/добу протягом 20 днів) в комбінації з вітаміном В₁₂ в терапії вагітних жінок із залізодефіцитною анемією. Відмічено достовірне збільшення показників гемоглобіну та гематокриту, кількості еритроцитів та рівня фолієвої кислоти ($p < 0,01$).

У відкритому дослідженні, до якого було включено 43 особи із залізодефіцитною анемією різного ступеня тяжкості віком від 14,5 до 17 років, оцінювали вплив застосування препарату Мальтофер® Фол на рівень гемоглобіну. Анемія була скоригована після 48 днів лікування у пацієнтів із легкою анемією. Рівень гемоглобіну підвищився зі $104,3 \pm 1,7$ г/л до $134,1 \pm 1,3$ г/л. Підвищення рівня гемоглобіну з $83,0 \pm 0,4$ г/л до $116,4 \pm 0,7$ г/л у пацієнтів з помірною анемією та з $67,9 \pm 0,9$ г/л до $104,4 \pm 0,8$ г/л у пацієнтів з тяжкою анемією було досягнуто через 48–49 днів лікування. Корекції анемії вдалося досягти через 75–76 днів лікування у пацієнтів з помірною анемією (рівень гемоглобіну $133,2 \pm 1,1$ г/л) і через 82–83 дні лікування у пацієнтів з тяжкою анемією (рівень гемоглобіну $134,4 \pm 0,9$ г/л).

Фармакокінетика.

Дослідження із радіоактивно міченим полімальтозним комплексом гідроксиду заліза показало гарну кореляцію між абсорбцією заліза та накопичення заліза в гемоглобіні. Існує кореляція між ступенем дефіциту заліза та кількістю заліза, що всмокталося (чим більший дефіцит заліза, тим краща всмоктуваність). Було встановлено, що їжа, на відміну від солей заліза (II), не завдає негативного впливу на біодоступність заліза з препарату Мальтофер®: в клінічному дослідженні було продемонстровано, що біодоступність заліза достовірно збільшується при одночасному прийомі з їжею, тоді як в трьох інших дослідженнях була продемонстрована лише позитивна тенденція, а не достовірний клінічний ефект.

Близько 80 % фолієвої кислоти всмоктується в тонкому кишечнику, максимальний показник досягається через 30–60 хвилин.

Виведення.

Залізо, що не всмокталося, виділяється з калом. Фолієва кислота виводиться переважно з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування та профілактика дефіциту заліза без анемії та залізодефіцитної анемії при станах з підвищеною потребою у фолієвій кислоті під час вагітності або у період годування груддю.

Дефіцит заліза та його ступінь має підтверджуватися відповідними лабораторними дослідженнями.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість або непереносимість діючої речовини або будь-якого компонента препарату;
- надмірний вміст заліза в організмі (наприклад, гемохроматоз, гемосидероз);
- розлад механізмів виведення заліза (свинцева анемія, сидероахрестична анемія, таласемія);
- анемії, не зумовлені дефіцитом заліза (наприклад, гемолітична анемія, мегалобластна анемія, спричинена недостатністю вітаміну B₁₂).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Доклінічні дослідження на щурах із застосуванням тетрацикліну, алюмінію гідроксиду, ацетилсаліцилової кислоти, сульфасалазину, кальцію карбонату, кальцію ацетату, кальцію фосфату сумісно з вітаміном D₃, бромазепамом, магнію аспаратом, D-пеніциламінном, метилдопою, парацетамолом та ауранофіном не виявили взаємодії із полімальтозним комплексом гідроксиду заліза (III).

Під час дослідження *in vitro* не спостерігалось взаємодії полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) з такими харчовими компонентами, як фітинова кислота, оксалатна кислота, танін, натрію альгінат, холін та солі холіну, вітамін А, вітамін D₃ та вітамін Е, соєва олія та соєве борошно. Результати дослідження вказують на те, що полімальтозний комплекс гідроксиду заліза (III) можна приймати під час або одразу після прийому їжі.

Взаємодію полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) з тетрацикліном або алюмінію гідроксидом досліджували під час трьох клінічних досліджень (перехресні дослідження із залученням 22 пацієнтів для кожного). Значного зниження абсорбції тетрацикліну не спостерігалось. Концентрація тетрацикліну в плазмі не падала нижче рівня, необхідного для бактеріостатичної дії. Застосування алюмінію гідроксиду та тетрацикліну не знижувало абсорбцію заліза із полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III). Тому полімальтозний комплекс гідроксиду заліза (III) можна застосовувати одночасно з тетрациклінами, іншими фенольними сполуками та алюмінію гідроксидом. Застосування препарату не впливає на результати тесту для виявлення прихованої крові (чутливого до гемоглобіну), тому немає необхідності припиняти лікування.

Сумісне застосування парентеральних препаратів заліза та препарату Мальтофер® Фол не рекомендується, оскільки дане застосування буде гальмувати абсорбцію препаратів заліза для перорального застосування. Парентеральні препарати заліза можуть бути застосовані лише у випадку, коли лікування пероральними препаратами не підходить. Фолієва кислота може підвищувати метаболізм фенітоїну, що призводить до зниження концентрацій фенітоїну в сироватці крові, особливо у пацієнтів з дефіцитом фолієвої кислоти. У деяких пацієнтів можливе збільшення частоти епілептичних нападів.

Пацієнтам, які приймають фенітоїн або інші протисудомні препарати/антиконвульсанти, слід проконсультуватися з лікарем перед застосуванням препаратів, що містять фолієву кислоту.

Повідомлялося, що одночасне застосування хлорамфеніколу та фолієвої кислоти пацієнтам із дефіцитом фолієвої кислоти може спричинити антагонізм гематопоетичної відповіді на фолієву кислоту. Незважаючи на те, що значення та механізм даної взаємодії невідомі, слід ретельно слідкувати за гематопоетичною відповіддю на фолієву кислоту у пацієнтів, які приймають обидва лікарські засоби одночасно.

Особливості застосування.

Лікування анемії слід завжди проводити під наглядом лікаря. У випадку, коли не спостерігається поліпшення гематологічних показників (підвищення рівня гемоглобіну приблизно на 20-30 г/л через 3 тижні після початку застосування), слід переглянути схему лікування.

Мальтофер® Фол містить фолієву кислоту, що може маскувати дефіцит вітаміну B₁₂. Слід виключити потенційний дефіцит вітаміну B₁₂ у пацієнтів з анемією перед початком лікування через ризик виникнення незворотних неврологічних порушень (див. розділ «Протипоказання»).

При застосуванні полімальтозного комплексу заліза можливий темний колір калу, проте це не має клінічного значення.

Слід проявляти обережність пацієнтам, які отримують повторні гемотрансфузії, оскільки еритроцити вже мають запас заліза, а прийом препарату може спричинити перенасичення залізом.

Інфекції та пухлини можуть спричинити розвиток анемії. Препарати заліза для перорального застосування можна приймати після вилікування основного захворювання, а також враховуючи співвідношення користь/ризик.

При призначенні препарату пацієнтам з цукровим діабетом необхідно враховувати, що 1 таблетка містить 0,03 хлібної одиниці.

Препарати заліза з обережністю застосовують хворим з наступними захворюваннями: лейкоз, хронічні захворювання печінки та нирок, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання кишкового тракту (ентерит, виразковий коліт, хвороба Крона).

Цей препарат містить 10 мг натрію в кожній таблетці. Ця кількість еквівалентна 0,5 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози споживання натрію для дорослих, яка становить 2 г.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічні дані застосування препарату під час вагітності не виявляли небажаних наслідків для вагітних, а також для здоров'я плода або новонародженої дитини. Дані епідеміологічних досліджень відсутні. Дослідження на тваринах не виявляли репродуктивної токсичності.

Однак слід з обережністю застосовувати препарат під час вагітності.

Грудне молоко людини містить залізо та фолієву кислоту, зв'язані з лактоферином.

Невідомо, яка кількість заліза з полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) проникає в грудне молоко. Застосування препарату Мальтофер® Фол під час вагітності або годування груддю рекомендується тільки після консультації з лікарем.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Відповідні дослідження не проводились. Малоймовірно, що препарат Мальтофер® Фол впливає на швидкість реакцій під час керування автотранспортом або роботі зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування залізодефіцитної анемії з підвищеною потребою у фолієвій кислоті:

1 жувальна таблетка 2-3 рази на добу.

Після нормалізації рівня гемоглобіну: 1 жувальна таблетка на добу щонайменше до закінчення вагітності для відновлення запасів заліза.

Лікування та профілактика дефіциту заліза без анемії з підвищеною потребою у фолієвій кислоті: 1 жувальна таблетка на добу.

Добову дозу препарату можна розподілити на кілька прийомів або прийняти за один раз. Мальтофер® Фол, таблетки жувальні, слід приймати під час або одразу після їди, їх можна розжовувати або ковтати цілими.

Діти. Дані щодо застосування препарату дітям на сьогодні відсутні.

Передозування.

У разі передозування інтоксикація або накопичення заліза є малоймовірними через низьку токсичність полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) (для мишей та щурів доза, яка спричиняла загибель 50 % тварин (LD₅₀), становить > 2000 мг заліза/ кг маси тіла), очікується насичення поглинання заліза. Про випадки ненавмисного передозування з летальними наслідками не повідомлялось.

Є повідомлення, що надмірна доза фолієвої кислоти може спричинити зміни в центральній нервовій системі (зміни психічного стану, зміни режиму сну, роздратованість та гіперактивність), нудоту, здуття живота, метеоризм.

Побічні реакції.

Небажані ефекти відповідно до частоти виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($< 1/10, \geq 1/100$), нечасто ($< 1/100, \geq 1/1000$), рідко ($< 1/1000$).

Профіль безпеки та переносимість препарату Мальтофер® оцінювали за результатами метааналізу даних 24 публікацій та звітів клінічних випробувань, проведених із залученням 1473 пацієнтів, які приймали препарат. Найбільш значущі небажані реакції на лікарський засіб, про які повідомлялося у цих випробуваннях, стосувалися чотирьох класів систем органів (див. нижче).

Зміна кольору калу є добре відомою небажаною реакцією при прийомі препаратів заліза для перорального застосування, але це явище не має клінічного значення і про нього часто не повідомляють. Іншими частими небажаними явищами були порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, запор, діарея та біль у животі).

З боку імунної системи.

Дуже рідко: алергічні реакції.

З боку травного тракту.

Дуже часто: зміна кольору калу*.

Часто: діарея, нудота, біль у животі (включаючи біль у животі, диспепсію, дискомфорт в епігастрії, здуття живота), запор.

Нечасто: блювання (включаючи блювання, відрижку), зміна кольору зубної емалі, гастрит.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Нечасто: свербіж, висип (включаючи висип, макулярний висип, бульозний висип**, кропив'янку**, еритему**).

З боку нервової системи.

Нечасто: головний біль.

З боку кістково-м'язової та сполучної тканини

Рідко: м'язові спазми (включаючи мимовільні скорочення м'язів, тремор), міалгія.

*Частота випадків зміни кольору калу за результатами метааналізу є нижчою, хоча це є добре відомим небажаним явищем при прийомі препаратів заліза для перорального застосування. Тому зміну кольору калу було класифіковано як дуже часте небажане явище.

**Інформація про ці явища була отримана зі спонтанних постмаркетингових повідомлень; згідно з оцінкою частота становить $< 1/491$ (верхня межа 95 % довірчого інтервалу).

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія / Vifor (International) Inc., Switzerland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рехенштрассе 37, 9014 Ст. Галлен, Швейцарія/ Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen, Switzerland.