

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МАЛЬТОФЕР®
(MALTOFER®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл (відповідає 20 краплям, 1 крапля містить 2,5 мг заліза) препарату містить 178,6 мг заліза (III) гідроксиду полімальтозату, що еквівалентно 50 мг заліза;

допоміжні речовини: сахароза, натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), натрію пропілпарагідроксибензоат (Е 217), ароматизатор кремовий, натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Краплі оральні.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Препарати заліза (III) для перорального застосування. Код АТХ B03A B05.

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.

Абсорбоване залізо зв'язується з трансферином та використовується для синтезу гемоглобіну в кістковому мозку або депонується переважно в печінці у зв'язаному з феритином вигляді.

Клінічна ефективність.

Ефективність застосування препарату Мальтофер® щодо нормалізації показників гемоглобіну та відновлення запасів заліза в порівнянні з плацебо або подібними препаратами заліза у різних лікарських формах була продемонстрована в багатьох клінічних дослідженнях, проведених за участю немовлят, дітей, підлітків та дорослих. В цих дослідженнях використовували як тверді, так і рідкі лікарські форми полімальтозного комплексу заліза. Первинною метою пероральної замісної терапії препаратом заліза є підтримка власних запасів заліза в організмі в межах норми (для профілактики дефіциту заліза, наприклад, при підвищеній потребі), поповнення депо заліза або корекція існуючої залізодефіцитної анемії.

Клінічні дослідження, проведені за участю дорослих.

Всього було проведено 11 контрольованих клінічних досліджень монотерапії полімальтозним комплексом заліза (III) гідроксиду у порівнянні із застосуванням плацебо та/або пероральних препаратів заліза (II).

До участі в цих дослідженнях було залучено понад 900 пацієнтів, приблизно 500 з них отримували монотерапію полімальтозним комплексом заліза (III) гідроксиду. У пацієнтів досліджуваної популяції на початку лікування не було продемонстровано суттєвої різниці за гематологічними показниками та параметрами заліза (рівень гемоглобіну (Hb), середній об'єм еритроцитів (MCV), сироватковий феритин). Пероральна замісна терапія полімальтозним комплексом гідроксиду заліза у дозі 100–200 мг заліза/добу протягом кількох тижнів, максимум до шести місяців, забезпечила клінічно значуще збільшення показників заліза та гематологічних параметрів наприкінці терапії в порівнянні з показниками на початку лікування. Покращення гематологічних параметрів (Hb, MCV, сироватковий феритин) після 12-тижневого курсу терапії полімальтозним комплексом заліза було порівняним з таким при лікуванні заліза (II) сульфатом.

Ефективність полімальтозного комплексу заліза у лікуванні дорослих пацієнтів з залізодефіцитною анемією порівнювалась з ефективністю сульфату заліза (II) у метааналізі шести проспективних рандомізованих клінічних досліджень. Загальна кількість пацієнтів, включених в метааналіз, становила 557; 319 з них отримували полімальтозний комплекс гідроксиду заліза та 238 пацієнтів отримували сульфат заліза (II). Середній сукупний показник гемоглобіну на початку лікування становив $10,35 \pm 0,92$ г/дл (у групі полімальтозного комплексу заліза) та $10,20 \pm 0,93$ г/дл (у групі сульфату заліза (II)). Після періоду лікування середньою тривалістю 8–13 тижнів еквівалентними дозами середній рівень гемоглобіну становив $12,13 \pm 1,19$ г/дл (у групі полімальтозного комплексу заліза) та $11,94 \pm 1,84$ г/дл (у групі сульфату заліза (II)), $p = 0,93$, збільшення рівня гемоглобіну було більшим після тривалішого застосування для обох препаратів.

Клінічні дослідження за участю дітей та підлітків.

Застосування препарату Мальтофер® в терапії дітей та підлітків (віком до 18 років) досліджували в численних клінічних дослідженнях за участю понад 1000 пацієнтів.

Ефективність препарату Мальтофер® щодо покращення показників заліза була підтверджена у порівнянні з плацебо або з іншими препаратами заліза.

Фармакокінетика.

Абсорбція та розподіл. Дослідження із радіоактивно міченим полімальтозним комплексом гідроксиду заліза показало гарну кореляцію між абсорбцією заліза та накопиченням заліза у гемоглобіні. Існує кореляція між ступенем дефіциту заліза та кількістю заліза, що всмоктувалося (чим вищий рівень дефіциту 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.

Виведення.

Залізо, що не всмоктувалося, виділяється з калом.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування дефіциту заліза без анемії та залізодефіцитної анемії.

Дефіцит заліза та його ступінь має підтверджуватися відповідними лабораторними дослідженнями.

Протипоказання.

- Наявна 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.

Дослідження на щурах із застосуванням тетрацикліну, алюмінію гідроксиду, ацетилсаліцилової кислоти, сульфасалазину, кальцію карбонату, кальцію ацетату, кальцію фосфату сумісно з вітаміном D₃, бромазепамом, магнію аспартатом, D-пеніциламіном, 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 дослідження). Значного зниження абсорбції тетрацикліну не спостерігалось. Концентрація тетрацикліну в плазмі крові 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.

Сумісне застосування парентеральних препаратів заліза та препарату Мальтофер® не рекомендується, оскільки таке застосування буде гальмувати абсорбцію препаратів заліза для перорального застосування. Парентеральні препарати заліза можуть бути застосовані лише у випадку, коли лікування пероральними препаратами не підходить. Застосування препарату не впливає на результати тесту для виявлення прихованої крові (чутливого до гемоглобіну), тому немає необхідності припиняти лікування препаратом.

Особливості застосування.

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

Слід проявляти обережність щодо пацієнтів, які отримують повторні гемотрансфузії, оскільки еритроцити вже мають запас заліза, а прийом препарату може спричинити перенасичення залізом. Інфекції та пухлини можуть спричинити розвиток анемії. Препарату заліза для перорального застосування можна приймати після вилікування основного захворювання, враховуючи співвідношення користь/ризик.

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

При призначенні препарату пацієнтам з цукровим діабетом необхідно враховувати, що 20 крапель (1 мл розчину) містить 0,01 хлібної одиниці.

1 мл крапель оральних лікарського засобу Мальтофер® містить 5 мг натрію. Ця кількість еквівалентна 0,25 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози споживання натрію для дорослих, яка становить 2 г.

Краплі оральні лікарського засобу Мальтофер® містять натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219) та натрію пропілпарагідроксибензоат (Е 217), які можуть спричиняти алергічні реакції (можливо, відстрочені).

Пацієнтам, які мають рідкісну спадкову непереносимість фруктози, порушення всмоктування глюкози-галактози або сахарози-ізомальтози, не можна приймати препарат, оскільки Мальтофер®, краплі оральні, містить сахарозу.

Сахароза може бути шкідливою для зубів.

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

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

Клінічні дані щодо застосування препарату Мальтофер® такими категоріями пацієнтів, як пацієнти з печінковою або нирковою недостатністю, обмежені. Необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик у цих пацієнтів перед призначенням лікарського засобу Мальтофер®.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування у I триместрі вагітності не вказують на небажаний вплив на вагітність або здоров'я плода чи новонародженого. Дані епідеміологічних досліджень відсутні. Дослідження на тваринах не виявили прямих або непрямих шкідливих ефектів на вагітність, розвиток ембріона або плода. Однак слід з обережністю застосовувати препарат у період вагітності.

Грудне молоко людини містить залізо, зв'язане з лактоферином. Невідомо, яка кількість заліза з полімальтозного комплексу гідроксиду заліза (III) проникає в грудне молоко. Малоймовірно, що прийом препарату Мальтофер® справлятиме небажаний вплив на немовля, що знаходиться на грудному годуванні.

Застосування препарату Мальтофер® у період вагітності або годування груддю рекомендується тільки після консультації з лікарем. Рекомендується провести оцінку співвідношення користь/ризик.

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

Відповідних досліджень не проводили. Малоймовірно, що препарат Мальтофер® впливає на швидкість реакцій під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Доза і тривалість лікування препаратом залежать від ступеня дефіциту заліза.

Добову дозу препарату можна прийняти за 1 раз або розподілити на кілька прийомів.

Препарат Мальтофер® слід приймати під час або одразу після прийому їжі.

Мальтофер®, краплі оральні, можна змішувати з фруктовими та овочевими соками або зі штучними сумішами для немовлят. Легка зміна кольору суміші не впливає на ефективність препарату або її смак.

Щоб отримати точну дозу крапель Мальтофер®, слід перевернути флакон та тримати його вертикально. Краплі утворюватимуться безпосередньо на кінчику флакона, а якщо ні, то слід легко нахилити флакон до утворення краплі. Не струшувати флакон.

Тривалість лікування залізодефіцитної анемії становить у середньому 3-5 місяців. Після цього прийом препарату слід продовжити у відповідному дозуванні для лікування дефіциту заліза без анемії для відновлення запасів заліза. Тривалість лікування латентного дефіциту заліза без анемії становить 1-2 місяці.

Добова доза заліза.

Категорія пацієнтів	Залізодефіцитна анемія	Дефіцит заліза без анемії
Немовлята віком до 1 року	10-20 крапель (25-50 мг)	6-10 крапель (15-25 мг)
Діти віком від 1 року до 12 років	20-40 крапель (50-100 мг)	10-20 крапель (25-50 мг)
Підлітки віком від 12 років та дорослі	40-120 крапель (100-300 мг)	20-40 крапель (50-100 мг)

Недоношені діти: 2,5-5 мг заліза на кг маси тіла (1-2 краплі) на добу протягом 3-5 місяців.

Діти.

Препарат застосовувати дітям від народження (у т. ч. недоношеним дітям).

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 повідомляли.

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 ($< 1/1000$).

Безпека 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).

Мальтофер®, краплі оральні, містить як консервант парагідроксибензоат, що може спричинити алергічні реакції (можливо, відстрочені).

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка.

10 мл або 30 мл у флаконі або контейнері (тубі) з крапельницею; по 1 флакону або контейнеру (тубі) в 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.