RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

MALTOFER 100 mg/5 ml solução oral, dose unitária

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: Complexo hidróxido férrico-polimaltose

Excipiente(s) com efeito conhecido: sorbitol, sacarose, hidroximetilbenzoato de sódio (E219), hidroxipropilbenzoato de sódio (E217).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Cada ampola de 5 ml de solução oral (dose unitária) contém:
100 mg de Fe (III) sob a forma de complexo hidróxido férrico – polimaltose

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral, dose unitária

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da deficiência em ferro sem anemia e da anemia causada pela deficiência em ferro.

Prevenção da deficiência em ferro.
Prevenção da deficiência em ferro durante a gravidez.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento da anemia causada por deficiência em ferro em crianças e adultos: a duração do tratamento é de 3 a 5 meses, até normalização dos níveis de hemoglobina (Hb). O tratamento deve continuar por várias semanas, com a posologia indicada para a deficiência em ferro sem anemia, para repor os depósitos de ferro.

Tratamento da anemia causada por deficiência em ferro na gravidez: o tratamento deve ser continuado até que os valores normais de Hb sejam alcançados. O tratamento deve continuar, pelo menos até final da gravidez, com a posologia indicada para a deficiência em ferro sem anemia, para repor os depósitos de ferro e para compensar as necessidades acrescidas de ferro durante a gravidez.

Tratamento e prevenção da deficiência em ferro sem anemia: a duração do tratamento é de 1 a 2 meses.

Tabela 1: Posologia de **Maltofer** solução oral (dose unitária)

	Tratamento da anemia causada por deficiência em ferro	**Tratamento e prevenção da deficiência em ferro sem anemia**
Crianças < 12 anos	Não recomendado	Não recomendado
Crianças ≥ 12 anos e Adultos	100-300 mg ferro/dia (1-3 ampolas/dia)	100 mg ferro/dia (1 ampola/dia)
Mulheres grávidas	200-300 mg ferro/dia (2-3 ampolas/dia)	100 mg ferro/dia (1 ampola /dia)

Recomenda-se que o tratamento com 1 ampola de dose unitária por dia continue por mais de um mês, após normalização dos valores da hemoglobina, hematócrito e eritrócitos, para repor os depósitos de ferro.

Nos casos de valores de hemoglobina inferiores a 90 g/l, deverá ser administrado ferro sob a forma de injetável.

População pediátrica com menos de 12 anos
Maltofer dose unitária não é recomendado nesta faixa etária. Existem outras apresentações e dosagens mais adequadas a esta população pediátrica.

População especial
Não existem dados disponíveis ou existem apenas dados muito limitados de estudos clínicos para doentes com compromisso hepático ou renal, doentes idosos ou doentes com antecedentes ou evidência de doenças gastrointestinais significativas. Tendo em conta a experiência pós-comercialização, não existem evidências que sugiram que o perfil de segurança e eficácia de Maltofer seja diferente nestes doentes, não sendo assim necessárias recomendações posológicas especiais para estas populações de doentes.

Modo de administração

A dose diária recomendada de Maltofer pode ser dividida em doses separadas ou ser tomada numa única vez.

Maltofer deve ser tomado durante ou imediatamente após a refeição.
Maltofer pode ser misturado com sumos de frutos ou de vegetais. A ligeira coloração da mistura não afecta nem o paladar do sumo nem a eficácia de Maltofer.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao Complexo hidróxido férrico-polimaltose ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Sobredosagem em ferro, em particular hemocromatose; hemossiderose.

Distúrbios na utilização do ferro incluindo anemia de saturnismo anemia sideroacréstica e talassemia.

Anemia que não é provocada por deficiências em ferro nomeadamente anemia hemolítica ou anemia megaloblástica devida à deficiência em vitamina B12.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante o tratamento com Maltofer pode ocorrer coloração escura das fezes, no entanto este facto não tem relevância clínica.
Infeções e tumores podem causar anemia. Uma vez que o ferro só pode ser utilizado após o tratamento da doença primária, dever-se-á realizar a avaliação risco/benefício.

Maltofer contém:

- Metil hidroxibenzoato de sódio e propil hidroxibenzoato de sódio
  Podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas)
- Sacarose
  Este medicamento contém 0,5 g de sacarose por dose unitária.Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. A sacarose pode ser prejudicial para os dentes.
- Sódio
  Este medicamento contém 10 mg de sódio por dose unitária, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.
- Sorbitol
  Este medicamento contém 0,7 g de sorbitol por dose unitária. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose (IHF) não devem tomar/não lhes deve ser administrado este medicamento.

Informação para doentes diabéticos
Não se prevê que a toma de Maltofer tenha impacto no controlo diário da insulina em doentes diabéticos. 1 dose unitária contém 0,11 unidades-pão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram investigadas as interações do complexo hidróxido férrico-polimaltose com a tetraciclina e com o hidróxido de alumínio em 3 estudos em humanos (conceção crossover, 22 doentes por estudo). Não se observou redução significativa na absorção de tetraciclina. A concentração plasmática de tetraciclina não desceu abaixo do nível da concentração inibitória mínima necessário para a bacteriostase. A absorção do ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose não é reduzida pelo hidróxido de alumínio ou pela tetraciclina. O complexo hidróxido férrico-polimaltose pode ser administrado ao mesmo tempo que a tetraciclina, ou outros compostos fenólicos, bem como com o hidróxido de alumínio.

Estudos em ratos com tetraciclina, hidróxido de alumínio acetilsalicilato, sulfasalazina, carbonato de cálcio, acetato de cálcio e fosfato de cálcio em combinação com Vitamina D_3, bromazepam, aspartato de magnésio, D-penicilamina, metildopa, paracetamol e auranofina não demonstraram quaisquer interacções com o complexo hidróxido férrico-polimaltose.

Similarmente, em estudos in vitro com o complexo hidróxido férrico-polimaltose, não foram observadas quaisquer interacções com constituintes dos alimentos, como o ácido fítico, ácido oxálico, taninos, alginato de sódio, colina e sais de colina, Vitamina A, Vitamina D_3, Vitamina E, óleo de soja e farinha de soja. Estes resultados mostram que o complexo hidróxido férrico-polimaltose pode ser administrado durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos.

O tratamento não deverá ser interrompido para a realização do teste Haemoccult- test, selectivo para a Hb, porque não interfere com a terapia com ferro.

A administração concomitante de ferro parentérico e Maltofer não é recomendada, pois a absorção do ferro seria reduzida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem disponíveis dados de ensaios clínicos sobre o uso de Maltofer em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre. Até ao momento, não foram notificadas reações adversas graves após a administração de Maltofer, em doses terapêuticas, para o tratamento da anemia na gravidez.

Estudos em animais não indicam, direta ou indiretamente, efeitos nocivos ao nível da toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Estudos em mulheres grávidas após o primeiro trimestre não mostraram qualquer efeito indesejável ao Maltofer nas mães e/ou recém-nascidos. Assim, é improvável um efeito negativo no feto com a administração de Maltofer.

Às mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos deve ser dada informação cuidadosa para que não tomem Maltofer, devido ao risco de poderem estar numa fase inicial da gravidez.

Amamentação

O leite materno contém naturalmente ferro, o qual se encontra ligado à lactoferrina. A quantidade de ferro do complexo, que passa para o leite materno não é conhecida. É improvável que a administração de Maltofer em mulheres a amamentar cause efeitos indesejáveis ao bebé.

Num estudo, 21 mães a amamentar com anemia por deficiência em ferro, foram tratadas com Maltofer numa dosagem de 300 mg de ferro por dia, reduzida a metade após 2.5 a 3 meses de tratamento. A análise do leite materno antes do tratamento com ferro mostrou baixas quantidades de ferro (0,6 mg/ml) e lactoferrina (3,9 g/l), comparativamente ao grupo control (ferro 1,0 mg/ml, lactoferrina 5,1 g/l). Aos 3,5 a 4 meses após o tratamento, os parâmetros hematológicos das mães, bem como os teores em ferro (1,4 mg/l) e lactoferrina (5,4 g/l) no leite materno encontravam-se dentro dos valores normais, e eram comparáveis aos do grupo de controlo.
Como medida de precaução, durante a gravidez e lactação, Maltofer apenas deverá ser usado por indicação médica. Uma avaliação benefício /risco é aconselhável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos relevantes. Contudo, é improvável que Maltofer tenha alguma influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança e tolerância de Maltofer foi avaliada numa meta-análise de 24 publicações e relatórios de estudos clínicos, compreendendo um número total de 1.473 doentes expostos.
As principais reacções adversas reportadas nesses ensaios ocorreu nas quatro classes de sistemas de órgãos (ver Tabela 1).

As fezes descoloradas são uma reação adversa medicamentosa bem conhecida dos medicamentos orais que contêm ferro, mas considera-se não ter relevância clínica e é subnotificada. Outras reações adversas observadas com frequência são distúrbios gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal e obstipação).

Tabela 1: Reações adversas observadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes (≥ 1/10)**	**Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)**	**Pouco frequentes (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Raros (≥1/10.000, <1/1000)**
Doenças do sistema nervoso			Dor de cabeça	
Doenças gastrointestinais	Fezes descoloradas[1]	Diarreia, náuseas, dor abdominal [(2)], obstipação	Vómitos[(3)], descoloração dos dentes, gastrite	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Prurido, rash[(5,6)], urticária[(6)], eritema[(6)]	
Afecções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Espasmos musculares[(4)], mialgia

1. Foram notificadas fezes descoloradas com menor frequência na meta-análise, mas são um efeito relacionado com o fármaco bem conhecido da terapêutica oral contendo ferro em geral. Por isso, foram atribuídas à frequência muito frequentes de efeitos indesejados.
2. Inclui: dor abdominal, dispepsia, desconforto epigástrico, distensão abdominal
3. Inclui: vómitos, regurgitação
4. Inclui: contração muscular involuntária, tremor
5. Inclui: rash, rash macular, rash vesicular
6. Acontecimentos provenientes de notificações espontâneas em pós-comercialização; incidência estimada de <1/491 doentes (limite superior do intervalo de confiança de 95%)

Efeitos indesejáveis de notificações espontâneas em pós-comercialização

Não foram identificadas reações adversas adicionais.

Alterações laboratoriais
Sem dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício- risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: + 351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem de Maltofer, a intoxicação ou a acumulação de ferro é improvável devida à baixa toxicidade do Complexo hidróxido férrico-polimaltose (em ratos ou ratinhos a dose letal 50% (DL_{50})> 2,000 mg Fe/Kg peso corporal) e à controlada absorção de ferro. Não foi notificado qualquer caso de intoxicação acidental fatal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação fármaco-terapêutica: Preparações antianémicas, ferro trivalente, preparações orais, complexos de óxido férrico polimaltose
Código ATC: B03AB05

Mecanismo de ação
No complexo hidróxido férrico-polimaltose, o núcleo de hidróxido de ferro (III) polinuclear é rodeado superficialmente por um número de moléculas de polimaltose ligadas não covalentemente, resultando num peso molecular total de, aproximadamente, 50 kDa. O núcleo de ferro polinuclear do complexo hidróxido férrico-polimaltose possui uma estrutura similar à da proteína de armazenamento de ferro fisiológico, a ferritina. O complexo hidróxido férrico-polimaltose é um complexo estável e não liberta grandes quantidades de ferro em condições fisiológicas. Devido ao seu tamanho, a extensão de difusão do complexo hidróxido férrico-polimaltose através da membrana da mucosa é cerca de 40 vezes inferior à da maioria dos sais de ferro (II) solúveis em água, existentes em solução aquosa na forma de complexo férrico de hexaquaferro (II). O ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose é absorvido nos intestinos através de um mecanismo ativo.

Efeitos farmacodinâmicos
O ferro absorvido está ligado à transferrina e é utilizado para a síntese de hemoglobina na medula óssea ou é armazenado, principalmente no fígado, onde se liga à ferritina.
Para informação sobre interação medicamentosa, ver secção 4.5.

Eficácia e segurança clínicas
A eficácia de Maltofer na normalização da Hb e no reabastecimento dos níveis de armazenamento de ferro foi demonstrada em vários ensaios clínicos aleatorizados, controlados com placebo ou terapêutica de referência, conduzidos em adultos e crianças com diferentes estados de deficiência em ferro. Estes ensaios incluíram mais de 3.800 participantes, dos quais aproximadamente 2.300 participantes receberam Maltofer.

Adultos e idosos
Em dois estudos controlados com placebo, Maltofer (200 mg de ferro/dia) aumentou significativamente os níveis de Hb e ferritina sérica em adultos com deficiência em ferro, mas não anémicos, após 8 semanas e 6 meses de tratamento, respetivamente.

Em estudos controlados com fármacos de referência, envolvendo >300 doentes adultos tratados com Maltofer, o medicamento (100 a 200 mg de ferro/dia) produziu aumentos significativos nos níveis de Hb, similares aos observados após 3 semanas a 6 meses de tratamento com sulfato ferroso ou fumarato ferroso.
A eficácia de Maltofer demonstrou aumentar de um modo dependente da dose; mais doentes alcançaram níveis de Hb normais com 200 mg do que com 100 mg de ferro como Maltofer. De igual forma, o tempo até se alcançar uma Hb normal foi mais curto, quanto maior a dose.

Foi comprovado que Maltofer é bem tolerado, com menos efeitos secundários, especialmente no trato gastrointestinal, doque as preparações de ferro.

Ensaios clínicos controlados com placebo em adultos
Num estudo aleatorizado e de ocultação simples, 46 dadores de sangue com níveis normais de Hb (≥135 g/l) com reservas normais (ferritina sérica 50-150 ng/ml; n=23) ou deficientes (ferritina sérica <20 ng/ml; n=23) de ferro foram aleatorizados para receberem tratamento tanto com Maltofer comprimidos para mastigar (100 mg de ferro duas vezes por dia com as refeições) ou com placebo correspondente durante um total de 8 semanas. Observou-se um aumento significativo nos níveis de Hb (de 143 para 150 g/l; p=0,03) e repleção das reservas de ferro corporal (aumento na ferritina sérica de 16,2 para 43,2 ng/ml; p=0,002) em indivíduos com deficiência de ferro a receberem Maltofer (n=11) comparativamente com indivíduos a receberem placebo (n=12). Em indivíduos com reservas de ferro

normais, Maltofer (n=11) ou placebo (n=12) não apresentou um efeito significativo. O tratamento com Maltofer comprimidos para mastigar foi bem tolerado sem nenhuma notificação de sintomas gastrointestinais.

Num estudo aleatorizado, duplamente cego e com a duração de 6 meses, 48 indivíduos do sexo masculino com deficiência de ferro, definida como ferritina sérica ≤30 ng/ml, foram aleatorizados para receberem Maltofer comprimidos (200 mg de ferro/dia), sulfato ferroso microencapsulado (180 mg de ferro/dia) ou placebo administrado com as refeições e 50 mg de ácido ascórbico. Quarenta e cinco indivíduos concluíram as avaliações dos 6 meses (n=15 em cada grupo). Aos 6 meses, o tratamento com Maltofer resultou num aumento do nível de Hb (+3,3 g/l; p<0,05 versus placebo). O aumento da ferritina sérica foi de 27,4 ng/ml (p<0,05 versus placebo) no grupo com Maltofer. O tratamento com Maltofer comprimidos foi bem tolerado, causando menos sintomas gastrointestinais do que as preparações normais de sulfato ferroso.

Estudos controlados com referência de curta duração (duração <12 semanas)
Num estudo com dupla simulação e dupla ocultação, 121 adultos com anemia por deficiência de ferro (definida como Hb 85-120 g/l, hemoglobina corpuscular média (HCM) <28 pg e/ou concentração de hemoglobina corpuscular média <33 g/dl) foram aleatorizados para receberem Maltofer comprimidos (100 mg de ferro duas vezes por dia com as refeições; n=60) ou uma dose padrão de sulfato ferroso (60 mg de ferro 3 vezes por dia 30 minutos antes das refeições; n=61) durante 9 semanas. No conjunto segundo o protocolo (n=80), houve um aumento significativo no nível médio de Hb de 107,4 g/l para 113,4 g/l às 3 semanas no grupo de Maltofer (p=0,01). Às 9 semanas, o nível médio de Hb no grupo de Maltofer foi de 120,3 g/l (p<0,05 versus 3 semanas). No conjunto de intenção de tratar (n=52 em cada grupo), os valores da Hb aumentaram significativamente de 108,9 g/l para 121,1 g/l no grupo de Maltofer após 9 semanas (p<0,0001). O acontecimento adverso mais frequente associado ao tratamento com Maltofer foi diarreia (n=5).

Estudos controlados com referência com duração ≥12 semanas
Num estudo de grupo paralelo, num único centro, aberto e aleatorizado, o tratamento com Maltofer gotas ou sulfato ferroso em xarope, 100 mg de ferro duas vezes por dia durante 12 semanas, foi comparado em 143 dadores de sangue anémicos (Hb <136 g/l nos homens, Hb <120 g/l nas mulheres; ferritina sérica <20 ng/ml). A Hb, o volume corpuscular médio (VCM) e os níveis da HCM aumentaram de forma semelhante em ambos os grupos de tratamento. O aumento da ferritina sérica foi de 2,6 ng/ml no grupo de Maltofer. O efeito adverso mais frequente foi intolerância do trato gastrointestinal, que ocorreu com uma frequência significativamente inferior com Maltofer (44,7% no grupo de sulfato ferroso versus 8,6-17,5% nos grupos de Maltofer; p<0,0001).

Duas doses de Maltofer comprimidos para mastigar (100 mg uma ou duas vezes por dia, respetivamente) foram avaliadas versus sulfato ferroso (60 mg duas vezes por dia) num estudo aleatorizado de 12 semanas. Os indivíduos do estudo foram 145 dadores de sangue com anemia por deficiência de ferro (Hb <133 g/l nos homens, Hb <116 g/l nas mulheres). Os comprimidos de Maltofer foram administrados às refeições (pequeno-almoço e jantar), enquanto que o sulfato ferroso foi administrado no estado de jejum. Um total de 15 doentes foi retirado do estudo, principalmente devido a violações do protocolo. No que se refere à normalização dos valores da Hb, uma dose diária de Maltofer 200 mg de ferro (100 mg duas vezes por dia) demonstrou ser mais eficiente do que uma dose de 100 mg de ferro de Maltofer (uma vez por dia). No final das 12 semanas, foram alcançados níveis de Hb normais por praticamente 80% dos doentes a receberem Maltofer 200 mg de ferro/dia (n=45), comparativamente com 50% dos doentes a receberem Maltofer 100 mg de ferro/dia (n=40). Observou-se ocorrência de náuseas e vómitos em ambos os grupos de Maltofer, sem diferenças entre grupos. Nenhum doente do grupo de Maltofer interrompeu o tratamento precocemente devido a estes efeitos secundários, enquanto 24% dos doentes do grupo de sulfato ferroso interromperam o tratamento devido a náuseas e vómitos.

Estudos em adolescentes
Num estudo controlado por placebo de 120 adolescentes, com idades entre os 15 e 18 anos, Maltofer demonstrou melhorar o estado dos níveis de ferro de adolescentes com deficiência de ferro (com e sem anemia). Os indivíduos foram divididos em 4 grupos de 30 indivíduos por grupo: placebo de controlo,

suplemento de controlo, deficiente de ferro (saturação da transferrina (TSAT) <16%; Hb ≥115 g/l nos rapazes, Hb ≥105 g/l nas raparigas), deficiente de ferro e anémico (Hb <105 g/l). Os 3 grupos de tratamento ativo receberam Maltofer 100 mg de ferro/dia na forma de comprimido, 6 dias/semana, durante 8 meses. No final do estudo, os 3 grupos de tratamento demonstraram aumentos significativos nos parâmetros do ferro comparativamente com o grupo de placebo, incluindo a correção da deficiência de ferro e da anemia. Não foram notificados efeitos adversos gastrointestinais.

Mulheres grávidas e a amamentar
A eficácia e segurança de Maltofer são apoiadas por um estudo controlado, aberto e aleatorizado que incluiu 80 mulheres grávidas com anemia por deficiência de ferro (Hb ≤105 g/l, ferritina sérica ≤15 ng/ml). As doentes foram aleatorizadas 1:1 para receberem Maltofer (n=39) ou sulfato ferroso (n=41), 100 mg de ferro duas vezes por dia durante ou após uma refeição, durante 90 dias. Os níveis de Hb aumentaram no grupo de Maltofer de 96,4 ± 8,9 g/l no início do estudo para 103,0 ± 7,0 g/l, 110,5 ± 7,5 g/l, e 118,9 ± 5,3 g/l aos dias 30, 60 e 90, respetivamente. O nível de ferritina sérica ao dia 90 foi de 17,9 ± 3,9 ng/ml com Maltofer. Os acontecimentos adversos foram significativamente menos frequentes no grupo de Maltofer do que no grupo de sulfato ferroso, ocorrendo em 12 (29,3%) e 22 (56,4%) das doentes, respetivamente (p=0,015). A adesão das doentes ao tratamento foi significativamente melhor no grupo de Maltofer. Ao dia 90, o número médio de comprimidos/embalagens devolvidos no grupo de Maltofer foi significativamente inferior ao número médio de comprimidos devolvidos no grupo de sulfato ferroso (1,53 versus 2,97, respetivamente, p=0,015).

Um ensaio controlado de Maltofer versus um grupo de controlo não tratado incluiu 50 mães lactantes saudáveis e não anémicas com índices hematimétricos normais, níveis de ferritina sérica superiores a 30 ng/ml e uma quantidade suficiente de leite materno. Neste estudo, que avaliou a eficácia e segurança de Maltofer em mães lactantes e nos seus bebés, 25 mulheres foram tratadas com Maltofer comprimidos para mastigar (100 mg de ferro/dia) durante 3 meses, enquanto as restantes 25 mulheres não receberam qualquer tratamento com ferro. Nas mães tratadas com Maltofer, os níveis médios de Hb aumentaram de 111 ± 0,41 no início do estudo para 124 ± 0,56 g/l, e os níveis de ferritina sérica aumentaram de 44,53 ± 1,12 para 67,55 ± 1,2 ng/ml, (p<0,001 para todos os parâmetros) após 3 meses. Nas mães não tratadas, os níveis médios de Hb diminuíram de 111,5 ± 0,35 para 91,1 ± 0,38 g/l, e os níveis de ferritina sérica diminuíram de 44,95 ± 1,69 para 19,03 ± 1,54 ng/ml (p<0,001 para todos os parâmetros). Uma tendência similar foi observada em crianças amamentadas após 3 meses, demonstrando uma diminuição significativa nos níveis de Hb (de 167,1 ± 0,45 g/l no início do estudo para 125,9 ± 0,59 g/l) e de ferritina sérica (de 151,5 ± 1,51 ng/ml para 95,99 ± 1,44 ng/ml) quando as mães não foram tratadas com ferro (p<0,001 para todos os parâmetros). Foram observados aumentos significativos (p<0,001) no ferro do leite materno (12,3 ± 0,1 para 20,4 ± 0,26 μmol/l) e na lactoferrina (3,75 ± 0,05 para 3,96 ± 0,03 g/l) em mães tratadas com Maltofer. Os recém-nascidos de mães que receberam tratamento com Maltofer apresentaram níveis de Hb e parâmetros de ferro normais após 3 meses de tratamento. Não foram notificados acontecimentos adversos significativos do tratamento com Maltofer em nenhuma das mães lactantes ou nos seus bebés.

Estes resultados são apoiados por outro estudo em mães lactantes com anemia ligeira por deficiência de ferro das 7 às 12 semanas pós-parto. Sete mulheres foram tratadas com Maltofer gotas numa dosagem de 300 mg de ferro por dia, reduzida para metade após 2,5 a 3 meses de tratamento. Outras 14 mães lactantes foram tratadas com Maltofer em associação com ácido fólico (Maltofer Fol) na forma de comprimidos. Aos 3,5 a 4 meses de tratamento, os parâmetros hematológicos das mães aumentaram para o intervalo normal (p. ex., os níveis de Hb aumentaram de 91 ± 2,1 para 121 ± 1,6 g/l, os níveis de ferritina sérica de 6 (2-12) para 34 (28-61) ng/ml) e os níveis de ferro e de lactoferrina medidos no leite materno melhoraram. Os índices eritrocitários também melhoraram nos bebés amamentados, tendo a Hb aumentado de 114,1 ± 1,8 g/l no início do estudo para 124,3 ± 2,9 g/l no final do estudo. O tratamento com Maltofer foi bem tolerado.

População pediátrica
Num estudo controlado e com dupla ocultação, a eficácia, tolerabilidade e adesão ao tratamento de Maltofer gotas foram comparadas com o sulfato ferroso em gotas. Crianças, com idades entre os 6 meses e 2 anos, com um diagnóstico de anemia por deficiência de ferro (Hb=80-110 g/l; VCM ≤70 fl,

ferro sérico ≤30 mcg/dl, capacidade de ligação total do ferro <470 mcg/dl, TSAT ≤15%, ferritina sérica <7 ng/ml) receberam Maltofer (n=50) ou sulfato ferroso (n=50), administrado a 5 mg de ferro/kg de peso corporal numa dose diária ao início da manhã. Das 100 crianças recrutadas, 11 foram retiradas do estudo e os resultados foram avaliados nos restantes 89 doentes (45 no grupo de Maltofer). Após 12 semanas de tratamento com Maltofer, os níveis de Hb aumentaram de 101,3 ± 8,9 para 118,9 ± 5,8 g/l e os níveis de ferritina sérica de 18,73 ± 3,32 para 46,38 ± 3,34 ng/ml. O efeito secundário mais frequentemente observado com o tratamento foi obstipação, que ocorreu em 40% das crianças tratadas com Maltofer versus 61% das crianças tratadas com sulfato ferroso. A aceitação, adesão ao tratamento e tolerabilidade foram superiores no grupo tratado com Maltofer do que no grupo tratado com sulfato ferroso. Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 2:

Tabela 2 Parâmetros de eficácia antes e após 12 semanas de tratamento com Maltofer ou sulfato ferroso em crianças com anemia por deficiência de ferro

	Grupo de Maltofer (n=45)		**Grupo de sulfato ferroso (n=44)**	
	Início do estudo	**12 semanas**	**Início do estudo**	**12 semanas**
Hb (g/l)	101,3 ± 8,9	118,9 ± 5,8	101,6 ± 6,5	106,9 ± 7,5
VCM (fl)	64,13 ± 10,80	78,68 ± 12,67	63,12 ± 11,89	69,21 ± 8,76
Ferro sérico (mcg/dl)	25,28 ± 9,67	45,34 ± 12,38	24,91 ± 8,69	35,34 ± 10,78
Ferritina sérica (ng/ml)	18,73 ± 3,32	46,38 ± 3,34	18,29 ± 2,78	36,56 ± 6,37
Transferrina (mg/dl)	215,73 ± 30,48	216,38 ± 22,34	218,29 ± 19,78	219,56 ± 12,37
Saturação da transferrina (%)	10,80 ± 3,20	15,33 ± 3,45	10,20 ± 4,12	16,01 ± 2,41

Notas: Hb=Hemoglobina; mcg=Microgramas; VCM=Volume corpuscular médio.

A eficácia da suplementação com Maltofer e sulfato ferroso nos parâmetros hematológicos foi avaliada num ensaio clínico de comparação, aleatorizado, com a duração de 6 meses, em 37 crianças (com idades entre os 8 meses e 14 anos, 22 do sexo masculino e 15 do sexo feminino) com anemia por deficiência de ferro (Hb <115 g/l, hematócrito <35%, VCM <75 fl, ferritina <20 ng/ml). As crianças foram aleatorizadas para o tratamento com 6 mg de ferro/kg de peso corporal por dia na forma de Maltofer xarope (n=17) ou sulfato ferroso (n=20) durante 3 meses, seguido de uma dose de 3 mg de ferro/kg de peso corporal por dia durante mais 3 meses. Os níveis médios de Hb aumentaram no grupo de Maltofer de 100 ± 6 g/l para 116 ± 7 g/l durante o período de tratamento de 6 meses, enquanto os níveis de ferritina sérica diminuíram de 22,6 ± 24,3 ng/ml para 11,8 ± 7,8 ng/ml.

A eficácia, tolerabilidade e aceitação do tratamento com Maltofer xarope (n=52) foram comparadas com o sulfato ferroso glicina em xarope (n=51) num estudo aberto e aleatorizado em 103 crianças, com anemia por deficiência de ferro, com idade >6 meses. Os doentes receberam 5 mg de ferro/dia durante 4 meses. Os aumentos médios dos níveis de Hb desde o início do estudo até ao mês 1 e 4 com Maltofer foram de 12 ± 9 g/l e 23 ± 13 g/l, respetivamente (ambos p=0,001 versus início do estudo). No grupo de Maltofer, 26,9% das crianças comunicaram acontecimentos adversos gastrointestinais comparativamente com 50,9% no grupo comparativo (p=0,012). Aos meses 1 e 4, a aceitação e disponibilidade das crianças foi significativamente maior no grupo de Maltofer do que no grupo comparativo.

A eficácia e segurança na prevenção da anemia foram avaliadas num estudo aberto que comparou 6-8 meses de tratamento com Maltofer gotas ou sulfato ferroso em xarope em 105 crianças saudáveis com idades entre os 4 e 6 meses aquando do recrutamento. Os doentes foram aleatoriamente alocados para receberem Maltofer (n=52) ou gluconato ferroso (n=53), numa dose de 7,5 mg de ferro/dia nas idades entre os 4-6 meses e de 15,0 mg de ferro/dia nas idades de 6-12 meses. Maltofer foi mais eficaz na prevenção da anemia por deficiência de ferro na primeira infância. O número de crianças com Hb<110 g/l foi de 19,2% (5,7% no grupo comparativo, p<0,04) e o nível médio de Hb foi de 116,8 ± 1,1 g/l na idade de 1 ano (120,4 ± 0,9 g/l no grupo comparativo, p=0,014). Não houve uma diferença significativa no ferro sérico, ferritina sérica, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, distribuição dos eritrócitos, hematócrito e transferrina entre ambos os grupos aos 12 meses. Os sintomas do trato gastrointestinal constituíram 25% no grupo de Maltofer comparativamente com 47% no grupo de gluconato ferroso (p=0,025).

A eficácia de Maltofer também foi investigada em 68 bebés pré-termo (idade gestacional ≤32 semanas). Os indivíduos receberam Maltofer numa dose de 5 mg de ferro/kg/dia iniciado às

2 semanas (n=32) ou 4 semanas (n=36) de idade. Os parâmetros hematológicos e do estado do ferro foram medidos às 2, 4 e 8 semanas de idade. Conforme previsto, foi observada uma diminuição gradual no estado do ferro em ambos os grupos. Contudo, o início da suplementação às 2 semanas de idade demonstrou ser significativamente mais eficaz do que às 4 semanas de idade no que se refere ao estado do ferro ($p<0,05$ para todos os parâmetros). O tratamento precoce não foi associado a um aumento do risco de morbilidade associada à prematuridade.

A influência das refeições tomadas concomitantemente com Maltofer foi examinada num ensaio clínico de comparação, com dupla ocultação, aleatorizado e multicêntrico em 113 bebés e crianças pequenas (com idades entre os 6 meses e os 4 anos, 61% tinham uma idade inferior a 2 anos) que sofriam de anemia por deficiência de ferro (Hb <110 g/l). O tratamento consistiu em 2,5 mg de ferro/kg de peso corporal por dia, administrados na forma de Maltofer gotas, às refeições (Grupo A, n=60) ou entre as refeições (1 hora antes ou 2 horas depois de qualquer alimento, Grupo B, n=53) com uma duração de 90 dias. Os sintomas clínicos avaliados foram cansaço, apatia, anorexia e irritabilidade com uma pontuação atribuída a cada sintoma (0=ausente, 1=moderado; 2=acentuado). A pontuação global (0–8) foi obtida somando os sintomas pontuados. A análise da eficácia foi efetuada com base em 93 doentes que concluíram todo o período de observação. Houve uma diminuição significativa na pontuação clínica global em ambos os grupos: a administração de Maltofer com as refeições (Grupo A), de uma média de 2,70 para 0,74; a administração de Maltofer entre as refeições (Grupo B), de 2,67 para 0,98. Os níveis de Hb aumentaram de 98,4 g/l para 111,9 g/l no grupo que recebeu Maltofer com alimentos durante 90 dias, e de 98,5 g/l para 111,0 g/l no outro grupo (ambos, $p<0,05$). Este estudo demonstra que Maltofer pode ser administrado simultaneamente com as refeições sem qualquer diminuição da sua eficácia. Isto é especialmente relevante na população pediátrica uma vez que a utilização concomitante com alimentos pode facilitar a administração e, assim, melhorar a adesão ao tratamento. A tolerabilidade foi considerada satisfatória em ambos os grupos, com 3 e 4 acontecimentos adversos no Grupo A e B, respetivamente. Estes casos foram todos sintomas gastrointestinais (principalmente diarreia).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O ferro na substância ativa complexo ferro (III)-hidroxipolimaltose não está presente no trato gastrointestinal na forma de ferro livre e não é absorvido pelo corpo mediante difusão, como os sais de ferro (II). Em vez disso, o ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose é absorvido mediante um mecanismo controlado, que evita a absorção excessiva de ferro no caso de sobredosagem de Maltofer.

O aumento do ferro sérico após a aplicação não está correlacionado com a absorção de ferro total medida como incorporação na Hb. Estudos com o complexo hidróxido férrico-polimaltose radiomarcado demonstrou que existe uma boa correlação entre a percentagem da captação dos eritrócitos (incorporação na Hb) e a absorção quantificada pela contagem de corpo inteiro. A absorção mais elevada de ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose ocorre no duodeno e no jejuno. Como com outras preparações orais de ferro, a absorção relativa de ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose, medida como incorporação na Hb, diminuiu com o aumento das doses de ferro. Também foi observada uma correlação entre a extensão da deficiência de ferro (ou seja, os níveis de ferritina sérica) e a quantidade relativa de ferro absorvido (ou seja, quanto maior a deficiência de ferro, melhor a absorção relativa). Em contraste com os sais ferrosos, não se verificou qualquer impacto negativo dos alimentos na biodisponibilidade do ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose em estudos clínicos e não clínicos. Um aumento significativo da biodisponibilidade do ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose foi demonstrado num estudo clínico, enquanto outros estudos demonstraram uma tendência positiva mas nenhum efeito clinicamente relevante da ingestão concomitante de alimentos.

Distribuição
O ferro absorvido no trato gastrointestinal é transferido para o sangue, onde se liga imediatamente à transferrina. O ferro ligado à transferrina é distribuído pelos sítios com necessidade ou para os órgãos de armazenamento como o fígado e o baço.

A distribuição do ferro do complexo hidróxido férrico-polimaltose após a absorção foi demonstrada num estudo que utilizou a técnica de dois isótopos iguais (^{55}Fe e ^{59}Fe).

Biotransformação
A maioria do ferro é incorporada na proteína transportadora de oxigénio, a hemoglobina, durante a eritropoiese na medula óssea ou armazenada na forma de ferritina. O ferro dos eritrócitos é reciclado no final do seu tempo de vida. Os produtos de degradação da polimaltose (maltose e gluconato) são convertidos em glucose, que é utilizada no metabolismo intermediário.

Eliminação
O ferro que não é absorvido é eliminado através das fezes.

Farmacocinética em populações especiais
Não existem dados disponíveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, genotoxicidade ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Solução de sorbitol a 70%, sacarose, essência, hidroximetilbenzoato de sódio (E219), hidroxipropilbenzoato de sódio (E217), hidróxido de sódio e água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25ºC.
Conservar na embalagem original, para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo III, de 5ml em dose unitária, fechadas com tampa de polietileno.

Apresentação em embalagem com 10, 20 ou 30 ampolas de 5 ml cada. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

VIFOR FRANCE
100-101 Terrasse Boieldieu,
Tour Franklin La Défense 8
França
Tel.: +33 (0) 1 41 06 58 90
Fax: +33 (0) 1 41 06 58 99

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo n.º 4746681 – Embalagens de 20 ampolas de 5 ml
Registo n.º 5892088 – Embalagens de 10 ampolas de 5 ml
Registo n.º 5891981 – Embalagens de 30 ampolas de 5 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

22 Novembro de 2000

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO