

Maltofer® Fol

Vifor (International) Inc.

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Maltofer Fol enthält Eisen als Eisen(III)-hydroxid Polymaltose Komplex und Folsäure.

Hilfsstoffe

Maltofer Fol Kautabletten enthalten Talkum, Macrogol 6000, wasserfreies Stärkehydrolysat, mikrokristalline Cellulose, Schokoladenaroma, Natriumcyclamat, Vanillin, Kakaopulver. Enthält 10 mg Natrium pro Kautablette.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

1 Maltofer Fol Kautablette enthält 100 mg Eisen und 0.35 mg Folsäure.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Therapie und Prophylaxe des Eisenmangels ohne Anämie und Eisenmangels mit Anämie mit erhöhtem Folsäurebedarf während der Schwangerschaft und Stillzeit. Der Eisenmangel und sein Ausmass müssen diagnostisch gesichert und durch geeignete Laboranalysen bestätigt sein.

Dosierung/Anwendung

Therapie des Eisenmangels mit Anämie mit erhöhtem Folsäurebedarf:

2–3 Tabletten täglich.

Nach Normalisierung des Hämoglobinwertes: 1 Kautablette täglich zumindest für den Rest der Schwangerschaft, um die Eisenspeicher aufzufüllen.

Therapie und Prophylaxe des Eisenmangels ohne Anämie mit erhöhtem Folsäurebedarf:

1 Kautablette täglich.

Die Tagesdosis kann in Einzeldosen aufgeteilt oder auf einmal gegeben werden.

Maltofer Fol Kautabletten sollen während oder direkt nach dem Essen eingenommen werden und können gekaut oder als Ganzes geschluckt werden.

Die Kautabletten haben auf einer Seite eine Bruchlinie. Diese dient nur dazu, die Tabletten zum leichteren Kauen zu zerbrechen, nicht aber, um die Tabletten in zwei gleiche Dosen zu zerteilen.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung von Maltofer Fol Kautabletten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und jünger liegen keine Daten vor und die Einnahme wird deshalb nicht empfohlen.

Kontraindikationen

- bekannte Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe
- Eisenüberladung (z.B. Hämochromatose, Häm siderose)
- Eisenverwertungsstörungen (Bleianämie, sideroachrestische Anämie, Thalassämie)
- alle Anämien, die nicht durch Eisenmangel bedingt sind (z.B. hämolytische Anämie oder durch Mangel an Vitamin B12 bedingte megaloblastische Anämie).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Anämien sollten immer unter ärztlicher Aufsicht behandelt werden.

Sollte der Therapieerfolg (Anstieg des Hämoglobins um etwa 2–3 g/dl nach 3 Wochen) ausbleiben, ist die Behandlung nochmals zu überdenken.

Maltofer Fol enthält Folsäure und kann dadurch einen Vitamin-B12-Mangel maskieren. Wegen der Gefahr irreversibler neurologischer Störungen soll vor Therapiebeginn bei anämischen Patientinnen und Patienten ein eventueller Vitamin-B12-Mangel ausgeschlossen werden. S. «Kontraindikationen».

Während der Behandlung mit Maltofer Fol kann es zu dunklen Verfärbungen der Faeces (Stuhl) kommen, was jedoch nicht von klinischer Bedeutung ist.

Bei Patientinnen, die wiederholt Bluttransfusionen erhalten, ist Vorsicht angezeigt, da mit Erythrozyten auch die Zufuhr von Eisen erfolgt, die zu Eisenüberladung führen kann.

Infektionen oder Tumore können Anämie verursachen. Da orales Eisen erst nach Behandlung der primären Krankheit verwertet werden kann, ist eine Nutzen/Risikoanalyse angezeigt.

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 0,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Interaktionen

Wechselwirkungen von Eisen(III)-hydroxid-Polymaltose-Komplex (IPC) mit Tetracyclin oder Aluminiumhydroxid wurden in drei Humanstudien untersucht (Crossover-Design, 22 Patienten pro Studie). Es wurde keine signifikante Verringerung der Absorption von Tetracyclin festgestellt. Die Plasmakonzentration von Tetracyclin sank nicht unter die minimale Hemmkonzentration, die für eine Bakteriostase benötigt wird. Die Absorption von Eisen aus IPC wurde durch Aluminiumhydroxid und Tetracyclin nicht verringert. IPC kann daher auch gleichzeitig mit Tetracyclinen oder anderen phenolischen Verbindungen sowie mit Aluminiumhydroxid verabreicht werden.

Untersuchungen an Ratten mit Tetracyclin, Aluminiumhydroxid, Acetylsalicylat, Sulfasalazin, Kalziumcarbonat, Kalziumacetat, Kalziumphosphat in Kombination mit Vitamin D3, Bromazepam, Magnesiumaspartat, D-Penicillinamin, Methyldopa, Paracetamol und Auranofin haben keine Wechselwirkungen mit dem Eisen(III)-Hydroxid Polymaltose Komplex gezeigt.

Ebenfalls wurden keine Wechselwirkungen des Eisen(III)-Hydroxid Polymaltose Komplexes mit Nahrungskomponenten, wie Phytinsäure, Oxalsäure, Tannin, Natriumalginat, Cholin und Cholinsalzen, Vitamin A, Vitamin D3 und Vitamin E, Sojaöl und Sojamehl in In-vitro-Studien festgestellt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Eisen(III)-Hydroxid Polymaltose Komplex während oder unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden kann.

Der Hämoccult-Test (selektiv für Hb) zum Nachweis von okkultem Blut wird nicht gestört; die Therapie muss daher nicht unterbrochen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von parenteralen Eisenpräparaten und Maltofer Fol ist nicht indiziert, da sie die Resorption des oralen Eisenpräparates verringern würde.

Folsäure könnte den Phenytoin-Metabolismus erhöhen, was zu tieferen Phenytoinkonzentrationen im Serum führt, insbesondere in Patienten mit Folsäuremangel. Es könnte bei manchen Patienten zu einer erhöhten Frequenz von epileptischen Anfällen kommen. Patienten, welche Phenytoin oder andere Antiepileptika/Antikonvulsiva zu sich nehmen, sollten vor der Einnahme eines Folsäuresupplements einen Arzt oder eine Ärztin konsultieren.

Es gibt Berichte, dass die gleichzeitige Verabreichung von Chloramphenicol und Folsäure in Patienten mit Folsäuremangel dem hematopoietischen Ansprechen auf Folsäure entgegenwirken kann. Obwohl die Bedeutung und der Mechanismus dieser Interaktion unklar ist, sollte das hematopoietische Ansprechen auf Folsäure in Patienten, welche beide Arzneimittel gleichzeitig erhalten, sorgfältig überwacht werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Klinische Daten von exponierten Schwangeren zeigten keine unerwünschten Wirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Föten oder Neugeborenen (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»). Erfahrungen aus epidemiologischen Studien sind nicht vorhanden. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinisch Daten»). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Als Vorsichtsmassnahme sollte Maltofer Fol nur nach Rücksprache mit einem Arzt oder einer Ärztin eingenommen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Eisen aus dem Eisen(III)-Hydroxid Polymaltose Komplex in die Muttermilch übertritt. Muttermilch enthält natürlicherweise an Lactoferrin gebundenes Eisen. Als Vorsichtsmassnahme sollte Maltofer Fol während der Stillzeit nur nach Rücksprache mit einem Arzt oder einer Ärztin eingenommen werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt. Es ist aber unwahrscheinlich, dass Maltofer Fol eine Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen hat.

Unerwünschte Wirkungen

Die Häufigkeit der unten beschriebenen Nebenwirkungen ist unterteilt in sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($< 1/10$ bis $\geq 1/100$), gelegentlich ($< 1/100$ bis $\geq 1/1000$) oder selten ($< 1/1000$).

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Maltofer Fol wurde in einer Metaanalyse von 24 Publikationen oder klinischen Studienberichten mit einer Gesamtzahl von 1473 exponierten Patienten bewertet. Die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, über die in diesen Studien berichtet wurde, traten in 4 Systemorganklassen auf (siehe unten).

Stuhlverfärbung ist eine gut bekannte unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung oraler Eisenpräparate, die jedoch als klinisch nicht relevant erachtet und häufig nicht gemeldet wird. Andere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren gastrointestinale Erkrankungen (Übelkeit, Obstipation, Diarrhoe und Abdominalschmerz).

Gastrointestinale Störungen

Sehr häufig: Stuhlverfärbung*.

Häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz (einschliesslich: Abdominalschmerz, Dyspepsie, epigastrische Beschwerden, abdominelle Distension), Obstipation.

Gelegentlich: Erbrechen (einschliesslich: Erbrechen, Regurgitation), Zahnverfärbung, Gastritis.

Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag (einschliesslich: Ausschlag, makulöser Ausschlag, blasiger Ausschlag)**, Urtikaria**, Erythem**

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten: Muskelspasmen (einschliesslich: unwillkürliche Muskelkontraktion, Tremor), Myalgie.

* Stuhlverfärbungen wurden in der Metaanalyse mit einer geringeren Häufigkeit gemeldet, sie sind jedoch im Allgemeinen eine gut bekannte arzneimittelbezogene Wirkung einer oralen Eisentherapie. Daher wurde Stuhlverfärbung bei den sehr häufigen Nebenwirkungen eingeordnet.

** Ereignisse stammen aus spontanen Berichten nach Markteinführung, geschätzte Inzidenz $< 1/491$ Patienten (Obergrenze des 95% Konfidenzintervalls)

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Bei Überdosierungen ist eine Intoxikation oder Eisenakkumulation wegen der geringen Toxizität des Eisen(III)-Hydroxid Polymaltose Komplexes [in Mäusen oder Ratten ist die 50% Lethaldosis (LD_{50}) > 2000 mg Fe/kg Körpergewicht] und der erwarteten Sättigung der Eisenaufnahme unwahrscheinlich.

Es sind keine Fälle von versehentlicher Vergiftung mit tödlichem Ausgang bekannt.

Es gibt Berichte, dass eine übermässige Dosis Folsäure Veränderungen im Zentralnervensystem (namentlich Befindlichkeitsstörungen, Veränderungen im Schlafmuster, Reizbarkeit und Hyperaktivität), Übelkeit, Bauchaufblähung und Flatulenz verursachen könnte.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

B03AD04

Wirkungsmechanismus

Der polynukleare Eisen(III)-hydroxid-Kern ist im IPC oberflächlich mit einer Anzahl nicht kovalent gebundener Polymaltosemoleküle umgeben, was zu einem durchschnittlichen molekularen Gesamtgewicht von ungefähr 50 kDa führt. Der polynukleare Eisenkern des IPC besitzt eine dem physiologischen Eisenspeicherprotein Ferritin ähnliche Struktur. IPC ist ein stabiler Komplex und setzt unter physiologischen Bedingungen keine grossen Eisenmengen frei. Aufgrund seiner Grösse ist das Ausmass der über die Schleimhaut stattfindenden Diffusion beim IPC etwa 40-mal geringer als bei den meisten wasserlöslichen Eisen(II)-Salzen, die in wässriger Lösung als Hexaquoeisen(II)-Komplex vorliegen. Eisen wird im Darm durch einen aktiven Mechanismus aus IPC aufgenommen.

Folsäure (Folat) gehört zur Gruppe der B-Vitamine. Es ist eine Vorstufe von Tetrahydrofolat, einem Coenzym, das an verschiedenen metabolischen Prozessen beteiligt ist, einschliesslich der Biosynthese von Purinen und Thymidylaten von Nukleinsäuren. Folsäure wird zur Nukleoproteinsynthese und zur Erhaltung der normalen Erythropoese benötigt.

Pharmakodynamik

Das absorbierte Eisen wird an Transferrin gebunden und zur Hb-Synthese im Knochenmark verwendet oder, vornehmlich in der Leber, an Ferritin gebunden gespeichert.

Klinische Wirksamkeit

Während der Schwangerschaft besteht ein erhöhter Eisenbedarf von ca. 0.8 mg/Tag im ersten Trimester, bis über 6 mg/Tag innerhalb des dritten Schwangerschaftstrimesters. Zusätzlich besteht insbesondere in der Schwangerschaft ein erhöhter Bedarf an Folsäure. Verminderte Folsäurespiegel können zu Mangelercheinungen sowohl bei Müttern (Anämie, periphere Neuropathien) als auch beim Foetus (angeborene Neuralrohrdefekte) führen.

Es wurden klinische Studien bei Schwangeren Frauen zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit in der Behandlung eines Eisenmangels mit und ohne Anämie, sowie zur Vorbeugung eines Eisen- und Folsäuremangels unter Behandlung von IPC in Kombination mit Folsäure (Maltofer Fol) durchgeführt. Hierbei wurden Veränderungen hämatologischer Parameter unter der Behandlung von Maltofer Fol Kautabletten in einer Dosis von 100 mg - 300 mg Eisen/Tag in Verbindung mit 0.35 mg Folsäure /Tag im Vergleich zu Eisen (II) Sulfat Standardpräparaten mit und ohne Folsäure verglichen. Eine Studie untersuchte die Wirksamkeit von IPC mit Zusatz eines Folsäure Supplements im Vergleich zu einer intravenösen Eisenapplikation, und eine weitere Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Maltofer Fol im Vergleich zu einer Diät mit hohem Eisengehalt. Insgesamt wurden ca. 700 schwangere Frauen mit normalen als auch verminderten Einspeichern eingeschlossen, von denen mehr als 400 Patientinnen Maltofer Fol erhielten.

Die Behandlung mit Maltofer Fol in schwangeren Frauen zeigte ähnliche Verbesserungen der hämatologischen Parameter im Vergleich zu Ergebnissen mit Maltofer bei nicht-schwangeren Patienten bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit. In den klinischen Vergleichsstudien wurde eine Verbesserung des Hämoglobinwertes nach 30 -tägiger bis zu 2.5-monatiger Behandlung mit Maltofer Fol im Vergleich zu Behandlungsbeginn von im Mittel 0.72 bis 2.2 g/dl ($p < 0.05$) beobachtet. Zusätzlich wurden Verbesserungen des Serum Ferritin (+5.74 mcg/l) sowie des Ferritingehalts der roten Blutzellen (im Mittel +6.3 mcg/g bzw. 5.74 mcg/g nach 30-tägiger bzw. 2.5 monatiger Behandlung im Vergleich zu Baseline) gemessen.

Eine offene Studie untersuchte die Wirksamkeit von Maltofer Fol (200 mg IPC/Tag über 10 Tage und 100 mg/Tag über 20 Tage) mit Zusatz von Vitamin B12 in schwangeren Frauen mit Eisenmangelanämie. Hierbei zeigten sich ein signifikanter Anstieg der Hämoglobinwerte, sowie des Hämatokrit, Anzahl der Erythrozyten und Folsäurewerte ($p < 0.01$).

Eine offene Studie an 43 Jugendlichen mit unterschiedlichen Schweregraden einer Eisenmangelanämie im Alter zwischen 14.5 bis 17 Jahren untersuchte die Wirksamkeit von Maltofer Fol auf Hämoglobin Werte. In der Gruppe mit leichter Anämie ($n=19$) konnte die Anämie nach 48- bis 49-tägiger Behandlung korrigiert werden. Die Hb-Werte stiegen in dieser Gruppe von 104.3 ± 1.7 g/L auf 134.1 ± 1.3 g/L. Die Korrektur der Anämie konnte bei Patienten mit mittelschwerer Anämie ($n=16$; Ausgangs-Hb-Werte = 83.0 ± 0.4 g/L) nach 75- bis 76-tägiger Behandlung (Hb-Werte = 133.2 ± 1.1 g/L) und bei Patienten mit schwerer Anämie ($n=8$; Ausgangs-Hb-Werte = 67.9 ± 0.9 g/L) nach 82- bis 83-tägiger Behandlung (Hb-Werte = 134.4 ± 0.9 g/L) erreicht werden.

Pharmakokinetik

Absorption

Studien mit radioaktiv markiertem IPC zeigen eine gute Korrelation zwischen Eisenabsorption und dem Einbau von Eisen in Hämoglobin. Die relative Absorption von Eisen korreliert mit dem Ausmass des Eisenmangels (d.h. je stärker der Eisenmangel, desto höher die Eisenabsorption). Im Gegensatz zu Eisen(II)-salzen wurde kein negativer Effekt von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit von Eisen aus Maltofer festgestellt: Eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit von Eisen während gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wurde in einer klinischen Studie gezeigt, während drei weitere Studien einen positiven Trend, jedoch keine klinisch signifikanten Effekte zeigten.

Ungefähr 80% der Folsäure wird im Dünndarm absorbiert, mit einem Absorptionsmaximum nach 30-60 Minuten.

Distribution

Keine Angaben.

Metabolismus

Keine Angaben.

Elimination

Nicht absorbiertes Eisen wird über die Faeces ausgeschieden. Folsäure wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden.

Präklinische Daten

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität von Einzeldosen und nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, liessen nicht-klinische Daten zu IPC keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Sonstige Hinweise

Die LD_{50} für IPC, die in tierexperimentellen Studien mit Mäusen und Ratten bestimmt wurde, war höher als eine oral verabreichte Dosis von 2'000 mg Eisen pro kg Körpergewicht.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25°C) lagern und in der Originalverpackung aufbewahren.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

46538 (Swissmedic)

Packungen

Kautabletten: 30 und 100 (D)

Zulassungsinhaber

Vifor (International) AG

9001 St. Gallen

Stand der Information

Juni 2022