

Nº Ref.:MT981491/18

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14746/18

VEY/RBSA/pgg

Santiago, 19 de julio de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT981491, de fecha de 20 de marzo de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/mL (COMPLEJO DE HIERRO III HIDRÓXIDO POLIMALTOSA), Registro Sanitario Nº F-106/17 ;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 20 de marzo de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-106/17 del producto farmacéutico MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/mL (COMPLEJO DE HIERRO III HIDRÓXIDO POLIMALTOSA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018032066796074, emitido por Tesorería General de la República con fecha 20 de marzo de 2018;

TERCERO: que, atendido el artículo 211º del D.S. Nº3 de 2010, se suprime la información de estudios clínicos señalados en el folleto de información al profesional propuesto; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/mL (COMPLEJO DE HIERRO III HIDRÓXIDO POLIMALTOSA)**, registro sanitario Nº F-106/17, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD


Transcrito Fielmente
Ministro de Fe


**ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
USUARIO**

LAB. ANDRÓMACO S.A.

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

N° REF.: MT981491/18

OFICINA DE MODIFICACIONES

Folleto de información al profesional

Maltofer Solución oral para gotas 50 mg/mL

Composición

a. Sustancia activa

Cada mL de solución contiene:

Hierro (como complejo de hierro (III)-hidróxido polimaltosa) 50 mg

b. Excipientes

~~Sacarosa, metilparabeno sódico, propilparabeno sódico, esencia de crema, hidróxido de sodio, agua purificada, c.s.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

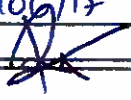
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS

OFICINA MODIFICACIONES

19 JUL 2313

N° Ref.: MT 981491/18

N° Registro: F-106/17

Firma Profesional: 

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

- Maltofer gotas de 1 mL (= 20 gotas) contiene 50 mg de hierro

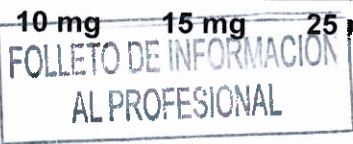
Indicaciones/Aplicaciones potenciales

Tratamiento de la deficiencia de hierro sin anemia (deficiencia de hierro latente) y deficiencia de hierro con anemia (deficiencia de hierro manifiesto). La deficiencia de hierro y su grado deben confirmarse por diagnóstico mediante análisis de laboratorio adecuados.

Posología / administración

	Dosis diaria de hierro en mg	
	Deficiencia de hierro con anemia	Deficiencia de hierro sin anemia
Bebés de hasta 1 año de edad	25 - 50 mg	15 - 25 mg
Niños(1-12 años)	50 - 100 mg	25 - 50 mg
Los adolescentes mayores de 12 años y adultos	100 - 300 mg	50 - 100 mg

Forma farmacéutica de hierro (mg)	2,5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	25 mg
-----------------------------------	--------	------	-------	-------	-------



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

Número de gotas	1	2	4	6	10
Forma farmacéutica de hierro (mg)	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	
Número de gotas	20	40	80	120	

Bebés prematuros: 2.5-5 mg de hierro por kg de peso corporal (1-2 gotas) diariamente durante 3-5 meses.

La dosis diaria puede dividirse en dos dosis separadas o puede administrarse toda de una vez. Las preparaciones de Maltofer deben tomarse con las comidas o directamente después de ellas. Maltofer gotas puede mezclarse con jugos de frutas o vegetales o alimento en mamadera. La ligera decoloración no reduce el efecto ni cambia el sabor.

Para asegurar la exacta dosificación de Maltofer gotas, se debe sostener el frasco boca abajo y verticalmente. Una gota se formará inmediatamente en el extremo del pico del gotario. Si esto no sucede, golpee el frasco suavemente hasta que se forme la gota. No agite el frasco.

Maltofer gotas debe ser utilizado y administrado en las dosis de hierro recomendadas para niños menores de 12 años.

La dosis y la duración del tratamiento dependen de el grado del déficit de hierro. En caso de deficiencia de hierro manifiesta con anemia, el tratamiento debe mantenerse hasta que se haya normalizado el valor de la hemoglobina durante un promedio de 3 a 5 meses. Entonces el tratamiento se continúa en las dosis respectivas para la deficiencia de hierro latente sin anemia durante varias semanas para reponer los depósitos de hierro. El tratamiento de la deficiencia de hierro latente sin anemia dura alrededor de 1-2 meses.

Contraindicaciones

La hipersensibilidad conocida o la intolerancia a la sustancia activa del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado o alguno de los excipientes, sobrecarga de hierro (p. ej.: hemocromatosis, hemosiderosis), trastornos del metabolismo de hierro (anemia de plomo, anemia sideroacréstica, talasemia), cualquier anemia que no se deba a la deficiencia de hierro (anemia hemolítica o anemia megaloblástica causada por la deficiencia de vitamina B12).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

Advertencias especiales y precauciones

Las anemias siempre deberían tratarse con la supervisión de un médico.

Si no se logra el éxito terapéutico (aumento de la hemoglobina en aproximadamente 2-3 g/dL luego de 3 semanas), se debe reconsiderar el tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben transfusiones de sangre repetidas, ya que hay un suministro de hierro con eritrocitos que puede llevar a una sobrecarga de hierro.

Las infecciones o los tumores pueden causar anemia. Como el hierro por vía oral puede utilizarse solamente después de que se ha tratado la enfermedad primaria, se indica un análisis de riesgo/beneficio.

Pruebas de Laboratorio

Maltofer® puede producir deposiciones oscuras (negras). Las deposiciones oscuras (negras) pueden enmascarar un sangramiento gastrointestinal. Sin embargo, una prueba de sangre oculta en deposiciones (selectiva para Hb) no sería perjudicial y no sería necesario interrumpir la terapia.

Interacciones

Las estudios en ratas con tetraciclina, hidróxido de aluminio, acetilsalicilato, sulfasalazina, carbonato de calcio, acetato de calcio, fosfato de calcio en combinación con vitamina D3, bromazepam, aspartato de magnesio, D-penicilamina, metildopa, paracetamol y auranofín no mostraron ninguna interacción con el complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado.

Tampoco hubo interacciones del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado con componentes de alimentos, tales como ácido fítico, ácido oxálico, tanino, ácido algínico, colina y sales de colina, vitamina A, vitamina D3 y vitamina E, aceite de soja y harina de soja observados en estudios in vitro. Estos resultados indican que el complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado puede tomarse durante o inmediatamente después de la ingesta de alimentos.

Las interacciones del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado con la tetraciclina o el hidróxido de aluminio se investigaron en tres estudios con humanos (diseño cruzado, 22 pacientes por estudio). No se vio ninguna disminución significativa de la absorción de la tetraciclina. La concentración de tetraciclina en plasma no cayó por debajo del nivel necesario para la eficacia. La absorción de hierro del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado no se redujo por el hidróxido de aluminio y la tetraciclina. Por lo tanto, el complejo polimaltosado de hierro(III) puede administrarse al mismo tiempo que las tetraciclinas u otros compuestos fenólicos, como también el hidróxido de aluminio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

La administración concomitante de preparaciones de hierro parenterales y Maltofer no está indicada porque se inhibiría masivamente la absorción de la preparación de hierro por vía oral y las preparaciones de hierro parenterales pueden usarse solamente si el tratamiento oral no es adecuado.

La prueba de sangre oculta en deposiciones (selectiva para Hb) no sería perjudicial y no sería necesario interrumpir la terapia.

Embarazo, lactancia

Los datos de un número limitado de embarazos luego del primer trimestre no mostraron reacciones no deseadas en el embarazo ni en la salud del feto ni del recién nacido. Los estudios en animales no mostraron ninguna toxicidad directa o indirecta que pueda afectar el embarazo, el desarrollo embrionario o del desarrollo del feto. Sin embargo, se deberá tener cuidado cuando este producto medicinal se utilice durante el embarazo.

La leche materna humana contiene hierro naturalmente que está ligado a la lactoferrina. No se sabe cuánto hierro del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado pasa a la leche materna. Es improbable que tomar productos Maltofer pueda causar efectos no deseados en el lactante cuando lo toman madres que están dando de amamantar.

Las preparaciones de Maltofer deberían tomarse solamente durante el embarazo y la lactancia luego de consultar a un médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se llevaron a cabo estudios pertinentes. Sin embargo, es improbable que Maltofer tenga efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Efectos no deseados

La seguridad y tolerabilidad de Maltofer® ha sido evaluada en 24 artículos publicados o informes de estudios clínicos abarcando un total de 1473 pacientes expuestos.

Las principales reacciones adversas al medicamento informadas en estos estudios se produjeron en 4 grupos sistémicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

El cambio de color de las deposiciones es una reacción adversa al medicamento conocida en el caso del hierro administrado en forma oral, sin embargo, no tiene relevancia clínica y no se informa. Otros efectos adversos comúnmente observados fueron los trastornos gastrointestinales (Náuseas, estreñimiento, diarrea).

Reacciones Adversas al Medicamento Detectadas en los Ensayos Clínicos y después de la Comercialización

Conjunto de órganos o grupo sistémico	Muy Frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Escasos (<1/1.000)
Trastornos gastrointestinales	Cambio de color de deposiciones	Diarrea, náuseas, dispepsia, dolor abdominal(1), estreñimiento	Vómitos(2), decoloración de dientes, gastritis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Prurito, erupción cutánea(4,5), urticaria(5), eritema(5)	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalca	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Espasmos musculares(3), mialgia

1 Incluye: dolor abdominal, dispepsia, molestias epigástricas, distensión abdominal
2 Incluye: vómitos, regurgitación
3 Incluye: contracción muscular involuntaria, temblor
4 Incluye: erupción, erupción macular, erupción vesicular
5 eventos originados en un Informe Espontáneo Posterior a la Comercialización, incidencia estimada de <1/491 pacientes (límite superior de intervalo de confianza de 95%)

La frecuencia de los efectos no deseados descriptos más abajo se clasifica en muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (< 1/10 a ≥ 1/100) o poco frecuentes (< 1/100 a ≥ 1/1.000). La reacción adversa a la droga que se observó con más frecuencia, que no es clínicamente relevante, es una descoloración de la materia fecal (en el 23% de los pacientes), que es causada por la excreción de hierro.

Sistema inmunológico

Muy raros: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: heces descoloridas

Común: diarrea, náuseas, dispepsia



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

Poco comunes: dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, descoloración de los dientes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: pruritos, erupción

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: cefalea

Sobredosis

En caso de sobredosis, es improbable el envenenamiento o la sobrecarga de hierro debido a una baja toxicidad del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado (en ratones y ratas, el 50% de la dosis letal (DL₅₀) es > 2000 mg Fe/kg del peso corporal) y la saturación esperada de la absorción de hierro. No se conocen casos de envenenamiento accidental con resultado mortal.

Propiedades/Efectos

Código ATC

B03AB05

Maltofer está hecho de maltodextrina (almidón parcialmente hidrolizado) y un compuesto de hierro(III) inorgánico. En Maltofer, el hierro trivalente está presente en un compuesto orgánico complejo.

Mecanismo de acción

En IPC el núcleo de hidróxido de hierro (III) polinuclear está rodeado en forma superficial por una cantidad de moléculas de polimaltosa entrelazadas en forma no covalente, lo que resulta en un peso molecular promedio general de aproximadamente 50 kDa. El núcleo de hierro polinuclear del IPC posee una estructura similar a la del núcleo de la proteína que almacena el hierro, la ferritina. El complejo de hierro(III)-hidróxido polimaltosa (IPC) es un complejo estable y no libera grandes cantidades de hierro bajo condiciones fisiológicas. Debido a su tamaño, el grado de difusión del IPC a través de la membrana de la mucosa es de 40 veces menos que la de la mayoría de las sales de hierro(II) solubles en agua, existentes en solución acuosa como ion del hexaquo-complejo de hierro (II). El hierro del complejo IPC es absorbido en el intestino por medio de un mecanismo activo.

El hierro se utiliza para formar la hemoglobina.

Como todos los suplementos de hierro, Maltofer no tiene ningún efecto sobre la eritropoyesis en sí misma o sobre la anemia que no es causada por deficiencia de hierro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

Farmacodinamia

El hierro absorbido se almacena principalmente en el hígado, donde está ligado a la ferritina. Luego se incorpora a la hemoglobina en la médula ósea.

Farmacocinética*Absorción y distribución*

Los estudios con Maltofer marcado radiactivamente muestran que la absorción, es decir, la proporción de hierro incorporado en la hemoglobina, es inversamente proporcional a la dosis. La cantidad de hierro absorbida depende del grado de deficiencia de hierro (cuanto mayor sea el déficit de hierro, mayor será la absorción). Durante el uso terapéutico de Maltofer, la absorción es de aproximadamente el 10%. Maltofer es absorbido en el intestino delgado, principalmente en el duodeno y el yeyuno. Al menos al comienzo del tratamiento, el hierro del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado está menos biodisponible que en preparaciones con hierro(II).

Metabolismo y eliminación

La mayor parte del hierro se incorpora a la proteína de transporte de oxígeno, hemoglobina, durante la eritropoyesis en la médula ósea o se almacena como ferritina. El hierro aportado por los eritrocitos se recicla al término de su vida.

Los componentes de la polimaltosa (maltosa y gluconato) se convierten en glucosa que se utiliza en el metabolismo intermedio.

El hierro que no se absorbe se elimina en las heces.

Datos preclínicos

En estudios con animales en ratones y ratas blancos, una dosis administrada oralmente de Maltofer de hasta 2000 mg de hierro por kilogramo de peso corporal no produjo ningún DL₅₀. Los estudios en ratas demuestran que la absorción del complejo de hidróxido de hierro (III) polimaltosado radiomarcado no cambia significativamente por la presencia de acetilsalicilato, hidróxido de aluminio, sulfasalazina, carbonato de calcio, acetato de calcio, fosfato de calcio en combinación con vitamina D3, bromazepam, aspartato de magnesio, D-penicilina, metildopa, paracetamol o auranofina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

Otra Información~~Eficacia/Estudios Clínicos~~

~~La eficacia de Maltofer en la normalización de los niveles de Hb y la recuperación de los depósitos de hierro ha sido demostrada en diversos estudios clínicos aleatorizados, controlado con placebo o terapias de referencia realizados en adultos y niños con distintos grados de deficiencia de hierro. Estos estudios incluyeron más de 3.800 sujetos de los cuales aproximadamente 2.300 recibieron Maltofer®.~~

~~Pacientes Adultos y Adultos Mayores~~

~~En 2 estudios controlados con placebo, Maltofer® (200 mg de hierro/día) aumentó significativamente los niveles de Hb sérica y de ferritina en adultos con deficiencia de hierro no anémicos después de 8 semanas y 6 meses de tratamiento respectivamente [32,36].~~

~~En los estudios comparativos con medicamentos de referencia en los que participaron >300 pacientes adultos tratados con Maltofer® (100 a 200 mg hierro/día) se produjeron aumentos significativos de los niveles de Hb similares a los observados después de 3 semanas a 6 meses de tratamiento con sulfato ferroso o fumarato ferroso.~~

~~Se ha mostrado que la eficacia de Maltofer® aumenta de forma dependiente de la dosis; una mayor cantidad de pacientes logró niveles normales de Hb con 200 mg que con 100 mg de hierro como Maltofer® [33]. Así también, el tiempo para lograr un nivel normal de Hb fue más corto mientras mayor era la dosis [37].~~

~~Se ha demostrado que Maltofer® es bien tolerado, con menos efectos adversos que las preparaciones ferrosas, especialmente en el tracto gastrointestinal.~~

~~Estudios Clínicos Controlados con Placebo en Adultos~~

~~En un estudio aleatorizado, ciego simple, 46 donantes de sangre con niveles normales de Hb (≥ 135 g/L) y con depósitos de hierro normales (ferritina sérica 50-150 ng/mL; n=23) o deficientes (ferritina sérica < 20 ng/mL; n=23) fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con Maltofer® Comprimidos masticables (100 mg de hierro dos veces al día con comida) o bien con un placebo equivalente por un total de 8 semanas [36]. Se observó un alza significativa en los niveles de Hb (de 143 a 150 g/L; p=0,03) y reposición de los depósitos de hierro en el organismo (elevación de la ferritina sérica de 16,2 a 43,2 ng/mL; p=0,002) en sujetos que recibieron Maltofer® (n=11) en comparación con aquellos que recibieron placebo (n=12). En los sujetos con depósitos normales de hierro, ni Maltofer®~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

~~(n=11) ni placebo (n=12) mostraron un efecto significativo. El tratamiento con Maltofer® Comprimidos Masticables fue bien tolerado y no hubo informes de síntomas gastrointestinales.~~

~~En un estudio aleatorizado, doble ciego, de 6 meses de duración, se asignó aleatoriamente 48 pacientes hombres con deficiencia de hierro definida por un valor de ferritina sérica de ≤ 30 ng/mL para recibir Maltofer® Comprimido (200 mg hierro/día), sulfato ferroso en micro cápsulas (180 mg hierro/día) o placebo administrado con las comidas y con 50 mg de ácido ascórbico [32]. Cuarenta y cinco sujetos completaron las evaluaciones de los 6 meses (n=15 de cada grupo). A los 6 meses el tratamiento con Maltofer® resultó en un aumento del nivel de Hb (+3.3 g/L; $p < 0.05$ versus placebo). El aumento en la ferritina sérica fue de 27,4 ng/mL ($p < 0.05$ versus placebo) en el grupo que recibió Maltofer®. El tratamiento con Maltofer® Comprimidos fue bien tolerado y causó menos síntomas gastrointestinales que las preparaciones habituales de sulfato ferroso.~~

~~Estudios de Corto Plazo Controlados con Tratamiento de Referencia (<12 semanas de duración)~~

~~En un estudio doble ciego, doble placebo, que incluyó 121 adultos con anemia ferropriva (definida por Hb 85-120 g/L, hemoglobina corpuscular media (MCH) < 28 pg y/o concentración de hemoglobina corpuscular < 33 g/dL) asignados aleatoriamente para recibir Maltofer® Comprimidos (100 mg de hierro dos veces al día con comidas; n=60) o la dosis estándar de sulfato ferroso (60 mg de hierro 3 veces al día 30 minutos antes de las comidas; n=61) por 9 semanas [34,35]. En el grupo por protocolo (n=80) se obtuvo un aumento significativo en el nivel medio de Hb de 107,4 g/L a 113,4 g/L a las 3 semanas en el caso de los que recibieron Maltofer® ($p=0.01$). A las 9 semanas, el nivel medio de Hb en el grupo con Maltofer® era de 120,3 g/L ($p < 0.05$ versus el de las 3 semanas). En el grupo de análisis por intención de tratar (n=52 en cada grupo) los valores de Hb aumentaron considerablemente de 108,9 g/L a 121,1 g/L en el grupo con Maltofer® después de 9 semanas ($p < 0.0001$). El evento adverso más común asociado al tratamiento con Maltofer® fue la diarrea (n=5).~~

~~Estudios Controlados con Tratamiento de Referencia de ≥ 12 semanas de duración~~

~~En un estudio de centro único, aleatorizado, etiqueta abierta, de grupos paralelos, se comparó el tratamiento con Maltofer® Gotas o sulfato ferroso en jarabe, en dosis de 100 mg de hierro dos veces al día por 12 semanas, en 143 sujetos donantes de sangre con anemias (Hb < 136 g/L en el caso de los hombres, Hb < 120 g/L en el caso de las mujeres; ferritina sérica < 20 ng/mL) [30,31]. El volumen corpuscular (VCM) de Hb y los niveles MCH aumentaron en la misma magnitud en ambos grupos en~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

~~tratamiento. El aumento en la ferritina sérica fue de 2,6 ng/mL en el grupo con Maltofer®. El evento adverso/reacción adversa (adverse effect) más común fue la intolerancia en el tracto gastrointestinal que se presentó con considerable menor frecuencia en el grupo con Maltofer® (44,7% en el grupo con sulfato ferroso versus 8,6-17,5% en los grupos que recibieron Maltofer®; $p < 0,0001$). En un estudio aleatorizado de 12 semanas de duración [33] se evaluó el uso de dos dosis de Maltofer® comprimido masticable (100 mg una o dos veces al día, respectivamente) versus sulfato ferroso (60 mg dos veces al día). Los sujetos en estudio fueron 145 donantes de sangre con anemia ferropriva ($Hb < 133$ g/L en el caso de los hombres, $Hb < 116$ g/L en el caso de las mujeres). Maltofer® en comprimidos fue administrado con comidas (desayuno y cena) mientras que el sulfato ferroso se administró en ayuno. Un total de 15 pacientes fueron retirados del estudio principalmente por razones de incumplimiento con el protocolo. Con respecto de la normalización de los valores de Hb, se mostró que una dosis diaria de Maltofer® de 200 mg de hierro (100 mg dos veces al día) es más eficiente que una dosis de 100 mg de Maltofer® (una vez al día). Al término de las 12 semanas, casi el 80% de los pacientes que recibieron tanto Maltofer® 200 mg hierro/día ($n=45$) había alcanzado los niveles normales de Hb, en comparación con el 50% de los pacientes a los que se les administró Maltofer® 100 mg de hierro/día ($n=40$). Se observó ocurrencia de náuseas y vómitos en ambos grupos que recibieron Maltofer® sin diferencias entre los grupos. Ningún paciente detuvo el tratamiento por estos eventos adversos en el grupo con Maltofer®, mientras que el 24% de los pacientes detuvo el tratamiento con sulfato ferroso por causa de las náuseas y vómitos.~~

~~Estudios en Adolescentes~~

~~En un estudio controlado con placebo que incluyó a 120 adolescentes entre 15 y 18 años (60 niños, 60 niñas) se mostró que Maltofer® mejora el estado del hierro en adolescentes con deficiencia de hierro (con y sin anemia) [40]. Los participantes se dividieron en 4 grupos con 30 sujetos en cada grupo: placebo de control, suplemento de control, sujetos con deficiencia de hierro (saturación de transferrina (TSAT) $< 16\%$; $Hb \geq 115$ g/L en el caso de los niños, $Hb \geq 105$ g/L para las niñas), con deficiencia de hierro y anemia. Los 3 grupos en tratamiento activo recibieron Maltofer®, 100 mg de hierro/día en forma de comprimido, 6 días/semana, por 8 meses. Al término del estudio, los 3 grupos en tratamiento demostraron aumentos significativos en los parámetros de hierro comparados con el grupo que recibió placebo, incluyendo la corrección de la deficiencia de hierro y la anemia. No se informó efectos gastrointestinales adversos.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

~~Mujeres embarazadas y amamantando~~

~~La eficacia y seguridad de Maltofer® ha quedado respaldada por un estudio comparativo, etiqueta abierta, aleatorizado, que incluyó 80 mujeres embarazadas con anemia ferropriva (Hb < 105 g/L, ferritina sérica < 15 ng/mL) [62]. Se asignaron aleatoriamente los pacientes 1:1 para recibir Maltofer® (n=39) o sulfato ferroso (n=41), 100 mg de hierro dos veces al día o después de una comida por un período de 90 días. Los niveles de Hb en el grupo con Maltofer® aumentaron de $96,4 \pm 8,9$ g/L en el período inicial a $103,0 \pm 7,0$ g/L, $110,5 \pm 7,5$ g/L, y $118,9 \pm 5,3$ g/L en los Días 30, 60 y 90 respectivamente. El nivel de ferritina sérica en el Día 90 fue de $17,9 \pm 3,9$ ng/mL en el caso del grupo con Maltofer®. Los eventos adversos resultaron considerablemente menos frecuentes en el grupo que recibió Maltofer® que en el grupo con sulfato ferroso, produciéndose en 12 (29,3%) y 22 (56,4%) pacientes respectivamente (p=0,015). La adherencia al tratamiento por parte de los pacientes fue considerablemente mayor en el grupo que recibió Maltofer®. En el Día 90 el número promedio de comprimidos/envases devueltos en el grupo con Maltofer® fue considerablemente menor que el número promedio de comprimidos devueltos en el grupo con sulfato ferroso (1,53 versus 2,97, respectivamente, p = 0,015).~~

~~Un estudio controlado de Maltofer® versus el grupo de control sin tratamiento incluyó 50 madres sanas amamantando, sin anemia, con índices normales en el conteo sanguíneo, niveles de ferritina sérica por sobre 30 ng/mL, y una cantidad suficiente de leche materna [63]. En este estudio, que evaluó la eficacia y seguridad de Maltofer® en las madres y sus hijos durante el período de amamantamiento, se trató un grupo de 25 mujeres con Maltofer® Comprimidos Masticables (100 mg hierro/día) por 3 meses, mientras que las 25 mujeres restantes no recibieron ningún tratamiento de hierro. En el caso de las mujeres tratadas con Maltofer®, los niveles medios de Hb aumentaron de $111 \pm 0,41$ en el período inicial a $124 \pm 0,56$ g/L y los niveles de ferritina sérica aumentaron de $44,53 \pm 1,12$ a $67,55 \pm 1,2$ ng/mL, (p<0,001 en todos los parámetros) después de 3 meses. En las madres que no recibieron tratamiento los niveles medios de Hb descendieron de $111,5 \pm 0,35$ a $91,1 \pm 0,38$ g/L mientras que los valores de ferritina sérica bajaron de $44,95 \pm 1,69$ a $19,03 \pm 1,54$ ng/mL (p<0,001 para todos los parámetros). Se observó una tendencia similar en los niños alimentados con leche materna después de 3 meses con un descenso significativo en la Hb $167,1 \pm 0,45$ g/L en el período inicial a $125,9 \pm 0,59$ g/L) y de los niveles de ferritina sérica (de $151,5 \pm 1,51$ ng/mL a $95,99 \pm 1,44$ ng/mL) en el caso de las madres no tratadas con hierro (p<0,001 para todos los parámetros). Se observaron aumentos significativos~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

~~($p < 0,001$) de hierro en la leche materna ($12,3 \pm 0,1$ a $20,4 \pm 0,26$ $\mu\text{mol/L}$) y lactoferrina ($3,75 \pm 0,05$ a $3,96 \pm 0,03$ g/L) en las madres que recibieron tratamiento con Maltofer®. Los recién nacidos de madres que recibieron tratamiento con Maltofer® mostraron niveles normales de Hb y de los parámetros de hierro después de 3 meses de tratamiento. No se informó de eventos adversos significativos para el tratamiento con Maltofer® en ninguna de las madres que amamantaban o sus hijos.~~

~~Estos resultados fueron confirmados en otro estudio con madres amamantando con anemia ferropiva leve a las 7-12 semanas postparto [64]. Siete mujeres recibieron tratamiento con Maltofer® Gotas en una dosis de 300 mg de hierro al día, reducida a la mitad después de 2,5 a 3 meses de tratamiento. Un grupo adicional de 14 madres amamantando recibió tratamiento con Maltofer® en combinación con ácido fólico (Maltofer® Fol) en forma de comprimidos. A los 3,5 a 4 meses de tratamiento los parámetros hematológicos de las madres aumentaron a un nivel dentro del rango normal (por Ej. la Hb aumentó de $91 \pm 2,1$ a $121 \pm 1,6$ g/L, los niveles de ferritina sérica aumentaron de 6 (2-12) a 34 (28-61) ng/mL) y los niveles de hierro y lactoferrina medidas en la leche materna mejoraron. Los índices de glóbulos rojos también mejoraron en los lactantes con un aumento de Hb de $114,1 \pm 1,8$ g/L en el período inicial a $124,3 \pm 2,9$ g/L al término del estudio. El tratamiento con Maltofer® fue bien tolerado.~~

Población Pediátrica

~~En un estudio comparativo doble ciego se comparó la eficacia, tolerabilidad y nivel de adherencia al tratamiento entre Maltofer® gotas y sulfato ferroso en gotas [39]. Niños con edades entre 6 meses y 2 años con diagnóstico de anemia ferropiva (Hb=80-110 g/L; MCV ≤ 70 fL, hierro sérico ≤ 30 mcg/dL, capacidad total de unión del hierro ≤ 470 mcg/dL, TSAT $\leq 15\%$, ferritina sérica < 7 ng/mL) recibieron Maltofer® (n=50) o sulfato ferroso (n=50), administrado a 5 mg hierro/kg peso corporal en 1 dosis diaria administrada a temprana hora de la mañana. De los 100 niños incorporados al estudio, 11 fueron retirados y se evaluaron los resultados de los 89 pacientes restantes (45 en el grupo que recibió Maltofer®). Después de 12 semanas de tratamiento con Maltofer® los niveles de Hb se elevaron de $101,3 \pm 8,9$ a $118,9 \pm 5,8$ g/L y los niveles de ferritina sérica aumentaron de $18,73 \pm 3,32$ a $46,38 \pm 3,34$ ng/mL. El evento adverso más común observado con relación al tratamiento fue el estreñimiento, que ocurrió en un 40% de los niños tratados con Maltofer® versus un 61% de los niños que recibieron sulfato ferroso. Los niveles de aceptabilidad, adherencia al tratamiento y tolerabilidad fueron mayores en grupo que recibió Maltofer® que en el grupo con sulfato ferroso. En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados:~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

~~Parámetros de Eficacia Antes y Después de las 12 Semanas de Tratamiento con Maltofer® o Sulfato Ferroso en Niños con Anemia Ferropriva~~

	Grupo con Maltofer® (n=45)		Grupo con Sulfato Ferroso (n=44)	
	Línea de base	12 Semanas	Línea de Base	12 Semanas
Hb (g/L)	101.3 ± 8.9	118.9 ± 5.8	101.6 ± 6.5	106.9 ± 7.5
MCV (fL)	64.13 ± 10.80	78.68 ± 12.67	63.12 ± 11.89	69.21 ± 8.76
Hierro 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
Saturación de transferrina (%)	10.80 ± 3.20	15.33 ± 3.45	10.20 ± 4.12	16.01 ± 2.41

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

~~En un estudio clínico aleatorizado, comparativo, de 6 meses de duración, realizado con 37 niños (de entre 8 meses y 14 años de edad, 22 niños y 15 niñas) con anemia ferropriva (Hb <115 g/L, hematocrito <35%, MCV <75 fL, ferritina <20 ng/mL), se evaluó la eficacia de Maltofer® y la suplementación de sulfato ferroso sobre los parámetros hematológicos [38]. Los niños fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con 6 mg de hierro/kg de peso diariamente como Maltofer® Jarabe (n=17) o sulfato ferroso (n=20) durante 3 meses, seguido de una dosis de 3 mg de hierro/kg de peso diariamente por otros 3 meses adicionales. Los niveles medios de Hb aumentaron en el grupo que recibió Maltofer® de 100 ± 6 g/L a 116 ± 7 g/L durante el período de 6 meses que duró el tratamiento, mientras que los niveles de ferritina sérica se redujeron de $22,6 \pm 24,3$ ng/mL a $11,8 \pm 7,8$ ng/mL.~~

~~En un estudio aleatorizado, etiqueta abierta, realizado con 103 niños de menos de 6 meses de edad con anemia ferropriva, se comparó la eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad del tratamiento con Maltofer® Jarabe (n=52) con jarabe de glicina sulfato ferroso (n=51) [65]. Los pacientes recibieron 5 mg de hierro/kg/día durante 4 meses. El aumento medio en los niveles de Hb con respecto de la línea de base en los Meses 1 y 4 con Maltofer® fue de 12 ± 9 g/L y 23 ± 13 g/L, respectivamente, (ambos $p=0,001$ versus período inicial). En el grupo con Maltofer®, un 26,9% de los niños informó eventos adversos gastrointestinales en comparación con el 50,9% del grupo comparador ($p=0,012$). En los Meses 1 y 4, la aceptación y disposición de los niños para tomar la medicación era significativamente mayor en el grupo que recibía Maltofer® que en el grupo comparador.~~

~~En un estudio de etiqueta abierta realizado en 105 niños sanos que tenían entre 4-6 meses al momento de su incorporación, se comparó el tratamiento de 6-8 meses con Maltofer® Gotas o gluconato ferroso en jarabe [66]. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria para recibir Maltofer® (n=52) o gluconato ferroso (n=53) en dosis de 7,5 mg de hierro/día en el caso de edades entre 4-6 meses y 15,0 mg de hierro/día en el rango de 6-12 meses. Maltofer® resultó eficaz en la prevención de la anemia ferropriva en la infancia. El número de niños~~

~~con Hb <110 g/L fue de 19,2% (5,7% en el grupo comparador, $p<0,04$) y el nivel medio de Hb alcanzó un nivel de $116,8 \pm 1,1$ g/L al año ($120,4 \pm 0,9$ g/L en el grupo comparador, $p=0,014$). No se observó una diferencia significativa en los niveles de hierro sérico, ferritina sérica, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, distribución de glóbulos rojos, hematocrito y transferrina entre ambos grupos a los 12 meses. Los síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal alcanzaron un~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

~~25% en el grupo con Maltofer® comparado con un 47% del grupo que recibió gluconato ferroso ($p=0,025$).~~

~~También se investigó la eficacia de Maltofer® en 68 niños prematuros (edad gestacional ≤ 32 semanas) [42]. Los sujetos que recibieron Maltofer® 5 mg de hierro/kg/día comenzando a las 2 semanas ($n=32$) o a las 4 semanas ($n=36$) de edad. Los parámetros hematológicos y del estado de hierro se midieron a las 2, 4 y 8 semanas de edad. Como se esperaba, se observó un descenso gradual del estado del hierro en ambos grupos; sin embargo, se mostró que comenzar la suplementación a las 2 semanas de edad fue considerablemente más eficaz que a las 4 semanas de edad con respecto del estado de hierro ($p<0,05$ para todos los parámetros). El tratamiento temprano no se asoció con un aumento del riesgo de morbidades asociadas a los prematuros.~~

~~Se examinó la influencia de los alimentos que se toman en forma concomitante con Maltofer® en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, comparativo en 113 niños y bebés (entre 6 meses y 4 años; 61% tenía menos de 2 años) con anemia ferropriva ($Hb < 110$ g/L) [41]. El tratamiento consistió en la administración 2,5 mg de hierro/kilo de peso diariamente, administrado en forma de Maltofer® Gotas, ya sea con comidas (Grupo A, $n=60$) o entre comidas (1 hora antes de o 2 horas después de cualquier comida, Grupo B, $n=53$) durante un período de 90 días.~~

~~Los síntomas clínicos evaluados fueron cansancio, apatía, anorexia e irritabilidad con un puntaje asignado a cada síntoma (0=inexistente, 1=moderado, 2=evidente). Se obtuvo un puntaje global (0-8) sumando los puntajes asignados a los síntomas. Se realizó el análisis de eficacia sobre la base de 93 pacientes que completaron todo el período de observación. Se observó una disminución significativa en el puntaje clínico global de ambos grupos. En la administración de Maltofer® con comidas (Grupo A) la media se redujo de 2,70 a 0,74; en el caso de Maltofer® administrado entre las comidas (Grupo B), fue de 2,67 a 0,98. Los niveles de Hb aumentaron de 98,4 g/L a 111,9 g/L en el grupo que recibió Maltofer® con alimentos por 90 días y de 98,5 g/L a 111,0 g/L en el otro grupo ($p<0,05$ para ambos grupos). Este estudio demuestra que Maltofer® puede ser administrado simultáneamente con comidas sin alterar su eficacia. Esto resulta especialmente relevante en la población pediátrica en la que el uso concomitante con los alimentos puede facilitar la administración y, por lo tanto, mejorar la adherencia al tratamiento. La tolerabilidad se consideró satisfactoria para ambos grupos, con 3 eventos adversos en el Grupo A y 4 en el Grupo B. Estos casos fueron todos síntomas gastrointestinales (principalmente diarrea).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MALTOFER SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS 50 mg/ mL

Influencia en los métodos de diagnóstico

No existe interferencia con la prueba de Haemoccult® (selectivo para la hemoglobina) para la detección de sangre oculta; el tratamiento de hierro con preparaciones de Maltofer no necesita detenerse para detectar sangre oculta.

Fecha de vencimiento

El producto medicinal podrá utilizarse solamente hasta la fecha indicada en el envase.

Instrucciones especiales de conservación

Conservarlo a temperatura ambiente (a no más de 25 °C) y mantenerlo en el embalaje original.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL