

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA'

FERRO-GRAD

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUALITATIVA DEL PRINCIPIO ATTIVO:

Ogni compressa contiene:

Principio Attivo

Solfato ferroso essiccato	329,7 mg
(pari a 105 mg di Fe ⁺²)	

3. FORMA FARMACEUTICA:

Compresse a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche:

Per la terapia marziale delle anemie da carenza di ferro. Nelle anemie dovute a perdite ematiche acute o croniche, a deficiente apporto od assorbimento di ferro, ad aumento del fabbisogno di ferro (accrescimento, gravidanza). Nelle anemie dovute a malattie infettive.

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

Adulti e ragazzi oltre i 10 anni: 1 compressa al giorno da ingerire senza masticare.

Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere succhiate, masticate o tenute in bocca, ma devono essere deglutite intere con acqua.

Le compresse devono essere assunte prima dei pasti o durante i pasti, a seconda della tollerabilità a livello gastrointestinale.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità già nota verso i componenti. Emocromatosi. Emosiderosi. Anemia emolitica. Ferro-Grad è controindicato in presenza di diverticoli intestinali o in presenza di qualsiasi altra ostruzione intestinale.

Il ferro è controindicato in pazienti che ricevono ripetutamente trasfusioni di sangue.

Le preparazioni orali a base di ferro sono controindicate in concomitanza di terapia parenterale a base di ferro.

4.4 Avvertenze e speciali precauzioni per l'uso:

Come per gli altri preparati del ferro per via orale, il Ferro-Gradumet va conservato fuori dalla portata dei bambini onde evitare avvelenamenti accidentali da ferro.

Evitare l'assunzione di preparati orali a base di ferro 1 ora prima o nelle 2 ore successive all'assunzione di antiacidi.

Evitare l'assunzione orale di preparati a base di ferro in concomitanza o nelle 2 ore successive all'assunzione di chinolonici.

La colorazione nera delle feci può interferire con gli esami di laboratorio impiegati per la rilevazione del sangue nelle feci.

A causa del rischio di ulcerazioni della bocca e di alterazione del colore dei denti, le compresse non devono essere succhiate, masticate o tenute in bocca, ma devono essere deglutite intere con acqua.

L'inalazione delle compresse a base di ferro solfato può causare necrosi della mucosa bronchiale, che può portare tosse, emottisi, broncostenosi e/o infezioni polmonari (anche se l'inalazione è avvenuta da giorni a mesi prima che tali sintomi si sviluppassero). I pazienti anziani e i pazienti che hanno difficoltà a deglutire devono essere trattati con compresse a base di ferro solfato solo dopo un'attenta valutazione del rischio di inalazione del singolo paziente. Formulazioni alternative devono essere prese in considerazione. I pazienti devono rivolgersi al medico in caso di sospetta inalazione.

4.5 Interazioni medicamentose ed altre:

Come tutti i preparati di ferro, anche il Ferro-Gradumet inibisce l'assorbimento delle tetracicline da parte del tratto gastrointestinale e le tetracicline inibiscono l'assorbimento del ferro. Nel caso debbano essere assunte entrambe le terapie le tetracicline devono essere somministrate 2 ore prima o 3 ore dopo l'assunzione del preparato a base di ferro.

Il ferro può ridurre l'assorbimento gastrointestinale delle penicilamine. Nel caso debbano essere assunte entrambe le terapie, le penicilamine devono essere somministrate almeno 2 ore prima o 2 ore dopo l'assunzione del preparato a base di ferro.

Il cloramfenicolo può ritardare la risposta della terapia a base di ferro.

La concomitante somministrazione di antiacidi e preparazioni orali a base di ferro può ridurre l'assorbimento del ferro.

La concomitante somministrazione di preparazioni a base di ferro può interferire con l'assorbimento di alcuni chinolonici per os come ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina come risulta dalla diminuita concentrazione di chinolonici nel siero e nelle urine.

Può diminuire inoltre l'assorbimento della metildopa e, nei soggetti con ipotiroidismo primario, quello della tiroxina.

4.6 Uso in caso di gravidanza e di allattamento:

L'uso in caso di gravidanza ed allattamento è raccomandato dalla letteratura internazionale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine:

Nessun effetto è riportato dalla letteratura sull'attenzione e sulla capacità di guidare o usare macchine.

4.8. Effetti indesiderati:

La probabilità di intolleranza gastrica al ferro nel veicolo Gradumet a liberazione controllata è scarsa. Ove dovesse verificarsi, la compressa può venire presa dopo un pasto. Sono stati osservati, inoltre, con bassa incidenza i seguenti eventi avversi: diarrea, stipsi, nausea, vomito, dolori o disturbi addominali, colorazione nera delle feci ed in alcuni casi isolati sono state segnalate reazioni allergiche che vanno dal rash all'anafilassi.

Post-marketing: le seguenti reazioni avverse sono state segnalate durante la sorveglianza post-marketing. La frequenza di queste reazioni non è nota (non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Patologie gastrointestinali:

- Ulcerazioni della bocca (in caso di somministrazione non corretta, quando le compresse vengono masticate, succhiate o tenute in bocca).

Tutti i pazienti, ma in particolar modo i pazienti anziani e i pazienti con disturbi della deglutizione possono essere a rischio anche di lesioni esofagee, di necrosi bronchiale o di stenosi bronchiale (vedere paragrafo 4.4.), in caso di assunzione errata.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio:

I segni di grave tossicità possono manifestarsi in ritardo in quanto il ferro è in forma a liberazione controllata. Nella intossicazione acuta da ferro si possono manifestare un aumento della permeabilità capillare, una ipovolemia plasmatica, un aumento della gettata cardiaca ed improvvisi collassi cardiovascolari. Nel caso di iperdosaggio, occorre cercare di affrettare l'eliminazione delle compresse Gradumet ingerite. Si somministri al più presto possibile un emetico, seguito, se opportuno da lavanda gastrica. Immediatamente dopo il vomito, va somministrata una forte dose di purgante salino al fine di accelerare il passaggio del farmaco nell'apparato intestinale.

Successivamente si può pensare ad eseguire un esame radiologico per accertare la posizione ed il numero delle compresse Gradumet che sono rimaste nell'apparato gastro-intestinale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE:

L'assorbimento del ferro avviene allo stomaco e nella prima porzione duodenale, ed esso è inversamente proporzionale al grado di saturazione delle scorte marziali dell'organismo.

Essenziale ai fini dell'assorbimento è che il ferro sia presente come ferro bivalente.

Oggi si tende a spiegare la regolazione dell'assorbimento del ferro elementare in rapporto alla saturazione della transferrina plasmatica e quindi in rapporto diretto con la saturazione dei depositi di ferro.

Il ferro in eccesso ai bisogni dell'emoglobina, della mioglobina e delle altre funzioni cellulari è conservato come ferritina ed emosiderina specialmente nelle cellule parenchimali del fegato e della milza.

L'escrezione media giornaliera di ferro in condizioni fisiologiche normali è di 0,5-1 mg.

Nella donna il ciclo mestruale comporta una ulteriore escrezione di circa 0,3-1,0 mg al giorno.

La dose di 1 g di ferro elementare per via orale viene considerata tossica e richiede un appropriato trattamento.

Il Ferro-Grad è un preparato Teofarma che consente un'efficace terapia marziale per via orale risparmiando al paziente i disturbi che talvolta caratterizzano la somministrazione del ferro per os.

Ogni compressa Gradumet contiene 329,7 mg di solfato ferroso essiccato (corrispondente a 105 mg di ferro elementare) ed è costituita da una matrice di resina porosa ed inerte impregnata con il sale di ferro. Il tempo di cessione del solfato ferroso è controllato in modo da liberare la maggior parte del minerale durante il passaggio della compressa del duodeno e nel tratto superiore del piccolo intestino. La matrice resinosa, svuotata del suo contenuto, non viene assorbita ed è eliminata con le feci.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLAGYL 500 mg ovuli

FLAGYL 250 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ovulo contiene: metronidazolo 500 mg.

Ogni compressa contiene: metronidazolo 250 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Ovuli

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Flagyl 250 mg compresse:

- Uretriti e vaginiti sintomatiche da *Trichomonas vaginalis*.
- Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (nell'ambito di un appropriato protocollo terapeutico)

Flagyl 500 mg ovuli: Trattamento topico delle vaginiti da *Trichomonas vaginalis*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uretriti e vaginiti sintomatiche da *Trichomonas vaginalis*:

Per via orale (sia nella donna che nell'uomo). Studi recenti indicano come preferibile la somministrazione del metronidazolo in dosi non superiori ai 2 g, ossia 8 compresse ripartite opportunamente in 4 somministrazioni in una unica giornata.

Per via locale vaginale - 1 ovulo tutte le sere introdotto profondamente, per 10 giorni, senza interruzioni anche durante il periodo mestruale. L'impiego topico può essere usato come trattamento complementare risultando efficace ai fini di prevenire le recidive.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*:

Adulti

Il metronidazolo si è rivelato efficace e ben tollerato, quando impiegato nell'ambito di un protocollo terapeutico appropriato (in genere associato con inibitori della pompa protonica e altri antibiotici), a dosaggi compresi tra 1000 e 1500 mg (4-6 compresse) suddivise in 2-3 somministrazioni giornaliere e per periodi compresi tra 7 e 14 giorni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (ad altri derivati nitroimidazolici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Soggetti con discrasie ematiche o con malattie del S.N.C. in fase attiva. Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel caso di gravi reazioni di ipersensibilità (per esempio shock anafilattico), (vedere anche paragrafo 4.8.), il trattamento con Flagyl deve essere interrotto immediatamente e deve essere intrapreso il trattamento di emergenza previsto da parte di personale sanitario qualificato.

Durante il trattamento le urine possono assumere un colore rossiccio-marrone dovuto a pigmenti solubili del farmaco.

Il prodotto ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali (vedere paragrafo 5.3) , pertanto la necessità di trattamenti prolungati e ripetuti deve essere attentamente valutata

Usare con cautela in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità epatica e renale.

Una terapia prolungata con il metronidazolo può essere associata a depressione del midollo osseo con conseguente compromissione dell'emopoiesi. Durante una terapia prolungata deve essere attentamente monitorata la conta delle cellule ematiche.

A causa del rischio di aggravamento, il metronidazolo deve essere utilizzato anche in pazienti con malattie attive o croniche gravi del sistema nervoso periferico e centrale solo se i suoi benefici attesi superano in modo evidente i rischi potenziali.

Attacchi convulsivi e, mioclono e neuropatia mioclonica e periferica, quest'ultima prevalentemente caratterizzata principalmente da intorpidimento o parestesia di un'estremità, sono state riportate in pazienti trattati con il metronidazolo. La comparsa di segni neurologici anormali richiede la valutazione immediata del rapporto beneficio/rischio della continuazione della terapia. Vedere anche paragrafo 4.8.

Con medicinali contenenti metronidazolo per uso sistemico sono stati segnalati casi di epatotossicità severa/insufficienza epatica acuta, comprendenti casi con esito fatale, con esordio molto rapido dopo l'inizio del trattamento in pazienti affetti da sindrome di Cockayne. Pertanto, in questa popolazione metronidazolo deve essere utilizzato dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e solo in mancanza di trattamenti alternativi. Le analisi della funzionalità epatica devono essere effettuate appena prima dell'inizio della terapia, durante e dopo la fine del trattamento, fino a quando i parametri della funzionalità epatica non saranno rientrati nella norma o non saranno raggiunti i valori al basale. Se i valori delle analisi della funzionalità epatica dovessero aumentare notevolmente durante il trattamento, il farmaco deve essere interrotto.

I pazienti affetti da sindrome di Cockayne devono essere avvisati della necessità di segnalare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziali lesioni epatiche e di interrompere il trattamento con metronidazolo.

In corso di terapia con metronidazolo si sono verificati rari episodi di gravi reazioni cutanee bollose, come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) o la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP).

Se si manifestano segni o sintomi di SJS, TEN o AGEp la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziata una terapia adeguata.

I pazienti con insufficienza renale tollerano generalmente bene il metronidazolo. Tuttavia, in presenza di gravi alterazioni della funzionalità renale, è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco. I pazienti con malattie epatiche severe metabolizzano lentamente il metronidazolo con un risultante accumulo sia di metronidazolo sia dei suoi metaboliti nel plasma; in questi pazienti pertanto è opportuno ridurre la dose giornaliera del farmaco.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Flagyl 250 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' sconsigliabile l'assunzione di alcool durante il trattamento in quanto l'associazione con metronidazolo può dare origine ad una sindrome disulfiram-simile con nausea, vomito e crampi addominali.

Il metronidazolo non deve essere somministrato a pazienti che hanno assunto disulfiram nelle precedenti due settimane. Sono state segnalate reazioni psicotiche in pazienti in trattamento concomitante con metronidazolo e disulfiram.

Il metronidazolo potenzia l'attività del warfarin e di altri anticoagulanti orali cumarinici (ad es. acenocumarolo, dicumarolo, fenprocumone) con il risultato di un prolungamento del tempo di protrombina; è necessario quindi modificare le dosi in casi di pazienti trattati contemporaneamente con tali farmaci e metronidazolo e monitorare il tempo di protrombina.

L'associazione tra metronidazolo e litio provoca un aumento della litiemia. La terapia con litio deve perciò essere interrotta in caso di somministrazione concomitante di metronidazolo; in caso si renda necessaria la contemporanea somministrazione di litio e metronidazolo, i pazienti devono essere sottoposti a regolare monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di litio, creatinina e dosaggio di elettroliti.

La somministrazione simultanea di farmaci che inducono enzimi microsomiali epatici (es. fenotina e fenobarbital) può accelerare l'eliminazione del metronidazolo con conseguente riduzione dei livelli ematici del farmaco.

Il metronidazolo riduce la clearance del 5-fluorouracile e può pertanto risultare in un' aumentata tossicità del 5-fluorouracile.

La somministrazione contemporanea di metronidazolo e ciclosporina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche o ematiche di ciclosporina con conseguente aumento del rischio di tossicità, per inibizione competitiva degli enzimi epatici coinvolti nel suo metabolismo (enzima citocromiale CYP3A4)

Farmaci che inibiscono il metabolismo del metronidazolo, come la cimetidina, possono causare un prolungamento dell'emivita plasmatica del farmaco e quindi un incremento della concentrazione di metronidazolo nel plasma.

L'uso concomitante del metronidazolo con tacrolimus può indurre un aumento del rischio di prolungamento del tratto QT, aritmie e un aumento dei livelli plasmatici del tacrolimus, con conseguente aumento della sua tossicità, per inibizione farmacometabolica (inibizione dell'enzima citocromiale CYP3A4) da parte del metronidazolo.

La somministrazione di metronidazolo a pazienti in trattamento con farmaci noti per gli effetti di prolungamento dell'intervallo QT è da evitare, in quanto potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'esposizione al metronidazolo, la somministrazione contemporanea di metronidazolo con medicinali che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto la sua efficacia potrebbe venire diminuita.

La somministrazione concomitante di metronidazolo e carbamazepina, può aumentare la concentrazione plasmatica della carbamazepina per inibizione farmacometabolica. Durante gli studi clinici l'associazione farmacologica ha determinato la comparsa di effetti tossici a carico del sistema nervoso centrale.

Metronidazolo, in quanto riduttore del metabolismo dell'alcol, non deve essere somministrato ai pazienti trattati con amprenavir soluzione orale a causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità dell'eccipiente glicole propilenico.

L'uso concomitante di metronidazolo, norfloxacin e micofenolato mofetile riduce l'esposizione al micofenolato mofetile. Non si è osservata invece alcuna interazione significativa quando micofenolato mofetile è stato somministrato in concomitanza con norfloxacin e metronidazolo separatamente.

La somministrazione concomitante di metronidazolo e preparati erboristici a base di silimarina può indurre una riduzione della biodisponibilità del metronidazolo e ridurre l'efficacia.

La somministrazione concomitante di metronidazolo e degli alcaloidi della segale cornuta (ergotamina, diidroergotamina) può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi può causare ergotismo.

L'uso concomitante di metronidazolo e di busulfano ad alte dosi può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di busulfano, con conseguente tossicità del busulfano.

4.6 Gravidanza e allattamento

Il prodotto non deve essere somministrato in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Per i suoi effetti neurologici il metronidazolo può compromettere la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie del sistema emolinfopoietico

Agranulocitosi, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, leucopenia

Disturbi del sistema immunitario

Anafilassi, angioedema, orticaria, febbre.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Anoressia

Disturbi psichiatrici

Disordini psicotici, inclusa confusione e allucinazioni, umore depresso, libido diminuita

Patologie del sistema nervoso

Encefalopatia (confusione, febbre, cefalea, allucinazioni, paralisi, leggera sensibilità, disturbi alla vista e nel movimento, collo rigido) e sindrome cerebellare subacuta (atassia, disartia, alterazione dell'andatura, nistagmo e tremore), che possono risolversi con l'interruzione del trattamento. Durante una terapia prolungata con metronidazolo sono stati riportati casi di neuropatia periferica sensoriale o convulsioni epilettiche transitorie. Nella maggior parte dei casi la neuropatia è scomparsa quando il trattamento è stato interrotto o il dosaggio diminuito.

Cefalea, sonnolenza, vertigini, atassia, Meningite asettica.

Patologie dell'occhio

Disturbi della vista come diplopia e miopia, in molti casi transitorie. Neuropatia/neurite ottica.

Patologie cardiache

Tachicardia, palpitazioni.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Compromissione dell'udito ,perdita dell'udito (incluso senso neurale), tinnito.

Patologie gastrointestinali

Patologie del gusto, mucosite orale, alterazione del colore della lingua, nausea, vomito, dolore epigastrico, diarrea, secchezza delle fauci, glossite, stomatite.

Patologie epatobiliari

Aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina) epatite colestatica, danno epatocellulare, ittero e pancreatite (casi di insufficienza epatica che hanno richiesto il trapianto di fegato sono stati riportati in pazienti in trattamento con metronidazolo in combinazione con altri antibiotici).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzioni cutanee, pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), prurito, arrossamento, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), eruzione fissa da farmaci.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie

Urina di colore scuro (dovuta ad un metabolita del metronidazolo), disuria, cistite, poliuria, piuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Congestione nasale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del

rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Somministrazioni di metronidazolo fino a 12g per dose sono stati riportati in casi di tentato suicidio e sovradosaggio involontario. I sintomi riportati erano limitati a vomito, atassia e leggero disorientamento. Non vi è uno specifico antidoto al sovradosaggio di metronidazolo. In caso di sospetto notevole sovradosaggio un trattamento sintomatico e di supporto deve essere intrapreso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiprotozoari – derivati nitroimidazolici

codice ATC: P01AB01

Categoria farmacoterapeutica: Antinfettivi ed antisettici ginecologici – derivati imidazolici

codice ATC: G01AF01

Flagyl (metronidazolo) chemioterapico di sintesi per il trattamento delle infezioni da *Trichomonas vaginalis*, è dotato di una spiccata attività tricomonicida ma non interferisce con la flora vaginale utile (bacillo di Doderlein).

Data la sua efficacia per via orale Flagyl è attivo anche nelle uretriti maschili da *Trichomonas*.

Il metronidazolo è conosciuto anche per le sue attività nei confronti di protozoi anaerobi quali *Giardia* e *Entamoeba*; esso viene oggi utilizzato con successo anche come antibatterico nel trattamento di infezioni sostenute da microrganismi anaerobi, tanto Gram-positivi quanto Gram-negativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il farmaco si assorbe ottimamente a livello intestinale dopo somministrazione orale e determina livelli ematici molto elevati e persistenti; dopo 0,5 g di metronidazolo si riscontra un picco ematico di 15 µg/ml.

L'elevato assorbimento per via orale consente di ottenere un'alta concentrazione di chemioterapico non metabolizzato e quindi attivo nelle urine. Possono essere perciò aggrediti anche i flagellati che si trovano nelle ultime vie urinarie e che non sono raggiungibili mediante il solo trattamento vaginale locale.

Il metronidazolo presenta un basso legame con le sieroproteine (circa 10%), diffonde bene in quasi tutti i tessuti e supera ottimamente la barriera emato-liquorale (80%).

Viene eliminato prevalentemente per via renale (70%), una discreta quantità viene eliminata attraverso la secrezione vaginale (15%), una piccola parte viene escreta anche con la saliva e con il latte.

L'emivita plasmatica è di circa 8 ore dopo somministrazione orale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi convenzionali di tossicità acuta, tossicità per somministrazioni ripetute, e tossicità riproduttiva hanno dimostrato che il metronidazolo non presenta particolari rischi per l'uomo.

Gli studi di mutagenesi hanno mostrato che il metronidazolo è mutageno nei batteri (positività al test di Ames) ma non degli animali. Inoltre il metronidazolo ha dimostrato proprietà cancerogena nei roditori solo in particolari condizioni sperimentali (trattamenti ad alte dosi e per periodi prolungati).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- **Flagyl 500 mg ovuli:** gliceridi semisintetici solidi.
- **Flagyl 250 mg compresse:** amido di mais; polivinilpirrolidone; cellulosa microgranulare; sodio croscarmellosio; magnesio stearato; **lattosio**.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Ovuli: 2 anni

Compresse: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Ovuli: conservare a temperatura inferiore a 30°C e nella confezione originale per riparare il prodotto dalla luce.

Compresse: conservare nella confezione originale per riparare il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- 10 ovuli da 500 mg

- 20 compresse da 250 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEOFARMA S.R.L., Via Fratelli Cervi, 8, 27010 – Valle Salimbene – PAVIA (PV)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Flagyl 500 mg ovuli - 10 ovuli – AIC n. 018505040

- Flagyl 250 mg compresse - 20 compresse – AIC n. 018505038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 27 febbraio 1961

Rinnovo: 1 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2019

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Folina 5 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala da 2 ml contiene:

Principio attivo: acido folico 15 mg

Eccipienti con effetti noti: sodio idrossido (4 mg), sodio cloruro (1,1 mg), metile paraidrossibenzoato (0,400 mg), etile paraidrossibenzoato (0,420 mg), propile paraidrossibenzoato (0,160 mg), butile paraidrossibenzoato (0,020 mg).

Folina 5 mg capsule molli

Una capsula molle contiene:

Principio attivo: acido folico 5 mg.

Eccipienti con effetti noti: olio di semi di soia raffinato (80,55 mg), lecitina di soia in olio di soia (0,45 mg), etile paraidrossibenzoato sodico (0,210 mg), propile paraidrossibenzoato sodico (0,105 mg), sorbitolo (4,707 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile; capsule molli.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

In tutti i casi di carenza folica per aumentata richiesta, insufficiente assorbimento, ridotta utilizzazione e insufficiente apporto dietetico della vitamina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Posologia

1 fiala al giorno secondo prescrizione medica, per via intramuscolare.

Folina 5 mg capsule molli

Posologia

1-3 capsule al giorno secondo prescrizione medica.

Popolazione pediatrica

Nei bambini la dose giornaliera di Folina capsule molli, può essere uguale a quella degli adulti o comunque commisurata, secondo il parere del medico, alle necessità terapeutiche.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con tumori (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).
- Anemia perniciosa (carenza di vitamina B12) (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Folina 5 mg capsule molli contiene soia: non usare in pazienti allergici alle arachidi o alla soia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Il trattamento va condotto sotto controllo ematologico.

In caso di anemia perniciosa, l'acido folico non deve essere somministrato da solo o in associazione con dosi inadeguate di cianocobalamina. Infatti, pur provocando una risposta emopoietica, non svolge alcuna azione preventiva sulla degenerazione midollare subacuta presente in queste forme. Pertanto la somministrazione di acido folico deve essere subordinata ad un preciso accertamento diagnostico ematologico.

Il medicinale non deve essere utilizzato come antianemico nei soggetti portatori di neoplasie.

L'uso concomitante di acido folico con fenobarbitale, fenitoina o primidone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5 “interazione con altri medicinali e altre forme di interazione”).

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile contiene:

- **Paraidrossibenzoati:** possono causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo.
- **Sodio:** questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose cioè è praticamente “senza sodio”.

Folina 5 mg capsule molli contiene:

- **Etile paraidrossibenzoato sodico e propile paraidrossibenzoato sodico:** possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- **Sorbitolo:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

L'acido folico ad alte dosi può ridurre l'effetto antiepilettico del fenobarbital, della fenitoina e del primidone aumentando il loro metabolismo. Di conseguenza l'uso concomitante di acido folico con fenobarbitale, fenitoina o primidone non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”). Se necessario deve essere eseguito un accurato monitoraggio della concentrazione plasmatica di questi antiepilettici.

Una relazione simile ma meno marcata è attesa con altri medicinali anti-convulsivanti inclusi sodio valproato, carbamazepina e barbiturici.

Metotressato e sulfasalazina possono diminuire l'attività dell'acido folico a causa della loro attività antagonista.

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo può determinare un antagonismo nella risposta ematopoietica all'acido folico.

Supplementi di folati migliorano gli effetti della terapia con litio.

L'anestesia con protossido di azoto può causare una carenza acuta di acido folico.

Etanolo e aspirina possono determinare un aumento dell'eliminazione di acido folico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono pericoli noti per l'uso di acido folico in gravidanza; integratori di acido folico sono spesso favorevoli.

La carenza indotta di acido folico o un anormale metabolismo del folato è legato alla comparsa di difetti alla nascita e di alcuni difetti del tubo neurale. La carenza di questa vitamina o dei suoi

metaboliti può anche essere responsabile di alcuni casi di aborto spontaneo e ritardo della crescita intrauterina.

Non vi sono dati di sicurezza per un impiego a dosi superiori a 4-5 mg/die; pertanto in tali situazioni la dose giornaliera non deve superare i 5 mg.

Allattamento

L'acido folico è escreto nel latte materno.

Nessun effetto negativo è stato osservato in neonati allattati al seno le cui madri assumevano l'acido folico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Folina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono essere associati a Folina sono elencati nella seguente tabella secondo classificazione per apparati e sistemi e frequenza: comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Disturbi del sistema immunitario

Rara ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Reazioni allergiche, comprendenti eritema, rash, prurito, orticaria, dispnea, e reazioni anafilattiche (incluso shock).

Disturbi psichiatrici

Rara ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Disturbi del sonno, incubi

Patologie gastrointestinali

Rara ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Anoressia, nausea, distensione addominale e flatulenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rara ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Malessere, irritabilità

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono descritti in letteratura casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antianemici: acido folico e derivati; ATC: B03BB01.

Effetti farmacodinamici: l'acido folico interviene in numerose reazioni biochimiche come trasportatore di unità monocarboniose in forma attivata. La carenza di acido folico dà luogo ad anemia macrocitica e leucopenia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'acido folico per via orale viene in gran parte assorbito come tale e in parte dopo riduzione e metilazione. Penetrando nei tessuti l'acido folico sposta i folati ridotti endocellulari immettendo in circolo 5-CH₃-FH₄. Dopo 180' dalla somministrazione di 5 mg di acido folico per via orale nell'animale e nell'uomo, i livelli sierici di acido folico risultano ancora elevati.

Biotrasformazione

La metabolizzazione dell'acido folico è rapportata all'entità dei depositi dei folati aggiustandosi su una omeostasi di saturazione di questi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non è stato possibile stabilire la DL₅₀ per via orale nell'animale, data la bassissima tossicità dell'acido folico. La vitamina somministrata e.v. è risultata avere una DL₅₀ di circa 500 mg/Kg leggermente variabile a seconda della specie animale.

Per quanto riguarda la tossicità cronica, dosi inferiori a 50 mg/Kg nel coniglio e nel ratto intraperitoneo non hanno procurato effetti patologici. Le dosi sopracitate sono ampiamente superiori alle usuali dosi terapeutiche nell'uomo. L'acido folico non è tossico per l'uomo anche nella somministrazione ad alta dose e molto prolungata nel tempo come è stato dimostrato in corso di epilessia, somministrando 15 mg al giorno di acido folico per un anno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Glicina, sodio idrossido, sodio cloruro, metile paraidrossibenzoato, etile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, butile paraidrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili.

Folina 5 mg capsule molli

Contenuto della capsula: cera d'api ; olio di semi di soia raffinato, lecitina di soia in olio di soia.

Involucro esterno: gelatina, glicerolo, etile paraidrossibenzoato sodico, propile paraidrossibenzoato sodico, sorbitolo, titanio diossido (E 171), eritrosina (E127), ferro ossido nero (E172) e acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

L'azione della Folina è inibita da contemporaneo impiego di farmaci ad azione antifolica.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Folina 5 mg capsule molli:

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile

Fiale in vetro giallo tipo I F.U. Confezione contenente 5 fiale in cassetto in PVC inserito in astuccio litografato.

Folina 5 mg capsule molli

Blisters con alveoli in PVC, sigillati con foglio di alluminio: Confezione contenente 1 blister da 20 capsule inserito in astuccio litografato. Confezione contenente 1 blister da 28 capsule inserito in astuccio litografato. Confezione contenente 6 blisters da 10 capsule ciascuno inseriti in astuccio litografato. Confezione contenente 6 blister da 20 capsule ciascuno inseriti in un astuccio litografato.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Folina 15 mg/2 ml soluzione iniettabile	AIC 002309033
Folina 5 mg capsule molli, 20 capsule	AIC 002309045
Folina 5 mg capsule molli, 60 capsule	AIC 002309058
Folina 5 mg capsule molli, 28 capsule	AIC 002309060
Folina 5 mg capsule molli, 120 capsule	AIC 002309072

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/08/1982 – 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2018