

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-Grad 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.

Tossicità acuta: ratto ceppo Wistar per os DL₅₀ mg 1119 (981-1275).

Tossicità alla somministrazione prolungata.

Ratto: Os 326 mg per 20 giorni.

Il solfato ferroso è contenuto negli spazi interstiziali della matrice, e viene liberato dopo circa un'ora dall'ingestione della compressa, mediante un semplice meccanismo osmolare.

Lo ione ferroso segue poi il destino metabolico comune al ferro alimentare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1. Elenco degli Eccipienti

Metilacrilato-metilmelacrilato, Magnesio Stearato, Povidone, Polietilenglicol 6000,

Soluzione ricoprente: Acetofalato di cellulosa, Polietilenglicol 6000, E-172, Etilvanillina, Albumina d'uovo, Glicol propilenico, Polisorbato 80, Olio di ricino, Saccarina

6.2 Incompatibilità:

Come tutti i prodotti a base di ferro, anche il FERRO-GRAD è incompatibile con le penicilline per il rischio di una aumentata tossicità di quest'ultime.

6.3 Durata di stabilità:

Il prodotto è stabile in confezionamento integro per 36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura dei contenitori, confezioni:

Blister da 40 compresse

7. Nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

8. N° di A.I.C.:

“105 mg compresse a rilascio prolungato” 40 compresse – A.I.C. n. 021922024

9. Data di approvazione:

Ferro-Grad 40 compresse 09/06/1971

10. Data revisione testo:

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

Malesse, 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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Niferex 100 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 capsula contiene:

Complesso ferro (II) glicina-solfato 567,7 mg (equivalente a 100 mg di Fe^{2+}).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Capsula rigida di gelatina misura 0 (approssimativamente di 21,7 mm x 7,5 mm) con un cappuccio senza stampe, opaco, color marrone-cioccolato e un corpo senza stampe, opaco, arancione.

Contenuto della capsula: granuli rivestiti di colore grigio-brunastro, gastroresistenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carenza di ferro.

Niferex è indicato negli adulti e nei bambini a partire dai sei anni (peso corporeo minimo di 20 kg).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per tutte le età, peso corporeo e dosaggio, la posologia deve essere adattata in base alle esigenze del paziente e la risposta alle variabili cliniche (ad esempio emoglobina, ferritina e transferrina) deve essere monitorata.

Non deve essere superata una dose giornaliera di 5 mg Fe^{2+} /kg di peso corporeo (vedere paragrafo 4.9).

Bambini a partire dai 6 anni di età (con un peso corporeo di almeno 20 kg), adolescenti e adulti

Peso corporeo (kg)	Capsule per assunzione	Frequenza di assunzione	Dose totale Fe^{2+} (mg)
≥ 20	1	1 volta al giorno	100

Adolescenti a partire dai 15 anni di età (con un peso corporeo di almeno 50 kg) e adulti

Negli adulti e adolescenti a partire dai 15 anni d'età, all'inizio della terapia è raccomandato il seguente dosaggio in casi di marcata carenza di ferro:

Peso corporeo (kg)	Capsule per assunzione	Frequenza di assunzione	Dose totale Fe ²⁺ (mg)
50 - < 60	1	2 volte al giorno	200
≥ 60	1	2 - 3 volte al giorno	200 - 300

Pazienti anziani

Non sono disponibili dati clinici sulla necessità di adattamento del dosaggio nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica

Non sono disponibili dati clinici sulla necessità di adattamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Niferex è controindicato nei bambini di età inferiore a 6 anni (vedere paragrafo 4.3).

Ai bambini a partire dai 6 anni d'età (peso corporeo minimo di 20 kg) può essere somministrata 1 capsula al giorno. Per ulteriori dosaggi vedere la tabella.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere inghiottite, senza essere masticate, con una sufficiente quantità di acqua. Le capsule devono essere assunte lontano dai pasti (ad esempio, a stomaco vuoto al mattino o tra due pasti principali), perché l'assorbimento può essere ridotto dagli ingredienti del cibo. La durata della terapia è determinata in accordo con i risultati di laboratorio ottenuti negli esami di controllo. Nel caso in cui la deglutizione delle capsule fosse difficoltosa o indesiderata, il contenuto della capsula può anche essere assunto senza gli opercoli della capsula. Pertanto il paziente deve aprire la capsula con cautela e raccoglierne il contenuto in un cucchiaino. Dopo aver assunto i granuli dal cucchiaino, il paziente deve bere una sufficiente quantità di acqua.

Il trattamento deve continuare fino all'ottenimento della normalizzazione dei valori. Il trattamento può essere prolungato per il tempo necessario a ristabilire le riserve di ferro dell'organismo.

La durata del trattamento varia a seconda della gravità della carenza, ma generalmente sono richieste da 10 a 20 settimane di trattamento o un tempo più lungo in caso di patologie persistenti sottostanti. La durata del trattamento nella prevenzione della carenza di ferro varia a seconda della situazione (gravidanza, donazione di sangue, emodialisi cronica e trasfusione autologa pianificata).

4.3 Controindicazioni

- Stenosi esofagea.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Trasfusioni di sangue ripetute.
- Emocromatosi, emodialisi cronica con segni di accumulo di ferro, anemia sideroblastica, anemia da piombo, talassemia, e forme di anemia secondaria ad altre emoglobinopatie.
- Bambini al di sotto dei 6 anni di età.
- Bambini di età pari o superiore ai 6 anni di peso corporeo inferiore ai 20 kg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

- Pazienti con patologie gastrointestinali in atto, quali malattia infiammatoria intestinale, stenosi intestinale, diverticoli, gastrite, ulcere gastriche ed intestinali devono essere trattati con cautela con il complesso ferro (II) glicina-solfato.
- Pazienti con patologia renale cronica e grave che richiede la somministrazione di eritropoietina, devono essere trattati con cautela e il ferro deve essere somministrato per via endovenosa poiché il ferro assunto per via orale è scarsamente assorbito negli individui con uremia.
- Le persone anziane, che presentano perdita di sangue o ferro di origine sconosciuta devono essere esaminate attentamente per determinare la causa dell'anemia/ l'origine dell'emorragia prima di essere trattate con il complesso ferro (II) glicina-solfato.
- I pazienti con funzionalità epatica compromessa e i pazienti che soffrono di alcolismo devono essere trattati con cautela con il complesso ferro (II) glicina-solfato.
- Specialmente nei bambini, le preparazioni contenenti ferro possono causare avvelenamento.
- Si può manifestare decolorazione dei denti durante la terapia con complesso ferro (II) glicina solfato. In accordo con la letteratura scientifica, tale decolorazione dei denti può regredire spontaneamente in seguito a sospensione del medicinale, o deve essere rimossa con l'utilizzo di una pasta dentifricia abrasiva o mediante pulizia dentale professionale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti associazioni devono essere evitate

Somministrazione endovenosa di sali di ferro

La somministrazione endovenosa di sali di ferro in un paziente già in trattamento con ferro per via orale può indurre ipotensione e perfino collasso a causa del rapido rilascio di ferro dovuto alla saturazione della transferrina. Tale combinazione non è raccomandata.

Doxiciclina:

Sali di ferro somministrati per via orale inibiscono l'assorbimento e la circolazione enteroepatica della doxiciclina. Questa combinazione deve essere evitata.

Le seguenti associazioni possono richiedere un adeguamento della dose:

Il ferro, mediante la chelazione, inibisce l'assorbimento di molti medicinali. L'intervallo fra la somministrazione di Niferex e i medicinali sotto elencati deve pertanto essere il più lungo possibile.

Fluorochinoloni:

Quando i sali di ferro sono somministrati contemporaneamente con i fluorochinoloni, l'assorbimento di questi ultimi è significativamente compromesso. L'assorbimento di norfloxacin, levofloxacin, ciprofloxacina, gatifloxacina e ofloxacina è inibito del 30-90% dal ferro. I fluorochinoloni devono essere somministrati almeno 2 ore prima o almeno 4 ore dopo Niferex.

Metildopa (forma L-):

Quando il solfato ferroso è stato somministrato contemporaneamente o 1 ora o 2 ore prima della metildopa, la biodisponibilità della metildopa è risultata ridotta rispettivamente dell'83%, 55% e 42%. L'intervallo fra la somministrazione di questi composti deve essere quanto più lungo possibile.

Ormoni tiroidei:

Quando sono somministrati contemporaneamente, l'assorbimento della tiroxina viene inibito dal ferro e questo può influire sul risultato del trattamento. L'intervallo fra le somministrazioni di questi composti deve essere di almeno 2 ore.

Tetracicline:

Quando il ferro viene somministrato per via orale contemporaneamente ad una tetraciclina (per es. la doxiciclina), vengono inibiti sia l'assorbimento del ferro sia l'assorbimento delle tetracicline. L'intervallo fra la somministrazione di Niferex e delle tetracicline, diverse dalla doxiciclina, deve essere di almeno 3 ore.

Penicillamina:

L'assorbimento di penicillamina viene ridotto, poiché potrebbe formare chelati con il ferro. La penicillamina deve essere somministrata almeno 2 ore prima di Niferex.

Bisfosfonati:

I medicinali contenenti ferro formano complessi con i *Bisfosfonati in vitro*. Quando i sali di ferro sono somministrati contemporaneamente ai *Bisfosfonati*, l'assorbimento dei *Bisfosfonati* può risultare compromesso. L'intervallo di tempo fra la somministrazione di questi medicinali deve essere di almeno 2 ore.

Levodopa:

La somministrazione simultanea di solfato ferroso e levodopa a volontari sani riduce la biodisponibilità di levodopa del 50%. Anche la biodisponibilità di carbidopa è ridotta (75%). L'intervallo fra la somministrazione di questi composti deve essere il più lungo possibile.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei:

La somministrazione contemporanea di sali di ferro e farmaci anti-infiammatori non steroidei, può aumentare l'effetto irritante a carico della mucosa gastrointestinale.

Antiacidi:

Gli antiacidi contenenti ossidi, idrossidi o sali di magnesio, alluminio e calcio chelano i sali di ferro. L'intervallo tra la somministrazione di questi due gruppi di composti deve pertanto essere il più lungo possibile; il tempo minimo è di due ore tra la somministrazione dell'antiacido ed il ferro.

Calcio:

L'uso concomitante di ferro e calcio diminuisce l'assorbimento del ferro. Niferex deve essere assunto lontano da cibi e bevande contenenti calcio.

La biodisponibilità di Niferex può essere ridotta da agenti che complessano il ferro (quali fosfati, fitati e ossalati), contenuti nei cibi vegetali e nei componenti di latte, caffè e tè. L'intervallo di tempo tra la somministrazione di questi composti deve essere di almeno 2 ore.

La somministrazione di complesso ferro (II) glicina-solfato può dar luogo ad un falso positivo nel test per ricercare il sangue occulto nelle feci.

Altri:

Il trattamento con ferroso glicina solfato, dal momento che contiene vitamina C, può potenzialmente dare risultati falsi negativi al test al guaiaco. Quando il ferro è somministrato per via orale, si può verificare una colorazione scura delle feci non risultante da una emorragia gastrointestinale occulta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza e sullo sviluppo embrio/fetale o postnatale (vedere paragrafo 5.3).

I dati raccolti sulle donne in gravidanza esposte non indicano effetti avversi sulla gravidanza, sul parto o sulla salute del feto/neonato.

L'uso di Niferex può essere preso in considerazione quando il rischio di carenza di ferro è confermato.

Allattamento

Con l'integrazione, l'escrezione di ferro nel latte materno è di circa 0,25 mg/die durante il normale allattamento.

Non ci sono studi sui possibili effetti avversi del ferro nei neonati allattati al seno da madri trattate. Pertanto, l'uso di Niferex durante l'allattamento può essere considerato, se necessario.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità derivanti dall'uso del complesso ferro (II) glicina-solfato negli esseri umani.

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

Niferex non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati viene definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Durante la somministrazione di ferro (II) glicina solfato sono stati rilevati i seguenti effetti indesiderati:

Patologie gastrointestinali:

Comune: fastidio addominale, pirosi, vomito, diarrea, nausea, stipsi e feci di colore scuro.

Raro: alterazione del colore dei denti (vedere anche paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Non nota: dolore addominale e dolore addominale superiore, emorragia gastrointestinale, alterazione del colore della lingua, alterazione del colore della mucosa orale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: reazioni di ipersensibilità cutanea, ad esempio esantema, eruzione cutanea ed orticaria.

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: reazione anafilattica.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Si possono manifestare sintomi di intossicazione dopo somministrazione di dosi pari a 20 mg Fe^{2+} /kg peso corporeo o maggiori. La comparsa degli effetti tossici gravi deve essere prevista per dosaggi a partire da 60 mg Fe^{2+} /kg peso corporeo o maggiori. Intossicazioni causate da dosi da 200 a 400 mg Fe^{2+} /kg di peso corporeo possono causare morte se non adeguatamente trattate.

Popolazione pediatrica

Negli infanti, la somministrazione di una dose totale anche di soli 400 mg Fe^{2+} può condurre ad una condizione di pericolo di vita.

L'intossicazione da ferro può presentare diverse fasi. Durante la prima fase, da 30 minuti a 5 ore dopo la somministrazione orale, si osservano sintomi quali irrequietezza, mal di stomaco, nausea, vomito e diarrea. Le feci mostrano una colorazione simile a catrame, il vomito può contenere sangue. I sintomi possono evolvere in shock, cambiamenti metabolici quali un eccesso di acido nel corpo e coma.

Questo è frequentemente seguito da una fase di apparente guarigione che può durare fino a 24 ore. Successivamente la diarrea, lo shock e l'acidosi si ripresentano. La morte può avvenire a seguito di convulsioni, respiro di Cheyne-Stokes, coma e edema polmonare.

Misure terapeutiche per il sovradosaggio:

La lavanda gastrica o l'induzione del vomito possono essere considerate subito dopo il sovradosaggio. La deferoxamina (Desferal®) è un antidoto specifico.

Per informazioni più dettagliate si rimanda alle informazioni del produttore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anti-anemico.

Codice ATC: B03AA01

Il ferro è essenziale per il trasporto dell'ossigeno (es. emoglobina) e per trasferire energia nell'organismo. Il contenuto corporeo di ferro è di circa 50 mg di Fe^{2+} per kg di peso corporeo nell'uomo e di circa 38 mg di Fe^{2+} per kg di peso corporeo nella donna.

Meccanismo di azione

Il ferro nella forma ferrosa (Fe^{2+}) è la forma biodisponibile che può entrare nel metabolismo delle cellule insieme al ferro eme già esistente. Complessato principalmente con gli amminoacidi, il ferro viene trasportato dentro le cellule epiteliali della mucosa dell'intestino tenue, principalmente nel duodeno e in misura minore nel digiuno prossimale. Qui una grande quantità di ferro non-eme assunto con il cibo è ridotto alla forma ferrosa (Fe^{2+}). Il ferro derivante da Niferex è già nella forma ferrosa ridotta (Fe^{2+}) e pertanto prontamente biodisponibile per l'assorbimento nel metabolismo delle cellule.

Effetti farmacodinamici

Il ferro è necessario all'organismo per costruire emoglobina, mioglobina ed enzimi contenenti ferro. La carenza di ferro può essere innescata da una maggiore richiesta di ferro (ad esempio durante la crescita e la gravidanza), da un'elevata perdita di ferro (ad esempio per emorragia) o da una diminuzione dell'assunzione di ferro (ad esempio per una quantità insufficiente di ferro nel cibo). Una anemia da carenza di ferro può presentarsi come conseguenza di una carenza di ferro.

Niferex è un medicinale prodotto per il trattamento della carenza di ferro. Contiene ferro (Fe^{2+}) in una forma facilmente assorbibile e utilizzabile dal corpo. Il prodotto è quindi adatto per eliminare i sintomi causati da una carenza di ferro. Come tutte le preparazioni a base di ferro, Niferex non ha effetti sulla eritropoiesi o sull'anemia non causata da una carenza di ferro.

Popolazione pediatrica

Fare riferimento al paragrafo 4.2 per informazioni sull'utilizzo pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Niferex capsule rigide contiene granuli gastroresistenti. L'involucro delle capsule si dissolve nello stomaco e i granuli resistenti agli acidi raggiungono successivamente, e in piccole quantità, il duodeno dove si dissolvono e rilasciano il complesso di ferro.

Biodisponibilità

Nei pazienti con riserve di ferro esaurite, la biodisponibilità relativa è del 95% rispetto ad una soluzione acquosa di ferro solfato presa come riferimento. Questo è equivalente a un assorbimento dello ione Fe^{2+} di circa il 15%.

Distribuzione

Nel sangue, gli ioni di ferro sono legati alla transferrina e trasportati nei siti dove sono necessari. Il ferro è immagazzinato come ferritina nel fegato, nella milza e midollo osseo.

Eliminazione

Solo una piccola porzione di ferro (1-2 mg al giorno) rilasciato dalla rottura dell'emoglobina (20-30 mg al giorno) è escreto nelle feci. La maggior parte è riutilizzato dal corpo, soprattutto per la sintesi dell'emoglobina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido ascorbico, cellulosa microcristallina, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1) dispersione 30% (Eudragit L30 D-55) (contiene acido metacrilico-etile acrilato copolimero (1:1), sodio lauril solfato, polisorbato 80), acetiltriethylcitrate, talco.

Involucro della capsula:

- corpo: gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172)
- testa: gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister formato da una pellicola carta/alluminio con foglio bianco opaco di polipropilene (PP), contenente 30, 50, 90, 100 e 500x1 capsule gastroresistenti.

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

“100mg capsule rigide gastroresistenti“ 50 capsule in blister PP/AL/carta	AIC: 036743019
“100mg capsule rigide gastroresistenti” 100 capsule in blister PP/AL/carta	AIC: 036743058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Settembre 2006

Data del rinnovo più recente: 27 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

27 Giugno 2023