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 DL_{50} 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-metilmetacrilato, Magnesio Stearato, Povidone, Polietilenglicol 6000,

Soluzione ricoprente: Acetoftalato 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 penicilamine 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

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, norfloxacina 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 norfloxacina e metronidazolo separatamente.
La somministrazione concomitante di metronidazolo e preparati erboristici a base di silimarina può indurre una riduzione della biodisponibilità del metronidazolo e ridurne 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

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 cucchiaio. Dopo aver assunto i granuli dal cucchiaio, 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 norfloxacina, levofloxacina, 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 *Bisfosfonat*i 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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥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), acetiltrietilcitrato, 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