

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 Fe²⁺).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

Testa della capsula: marrone cioccolato.

Corpo della capsula: arancione.

Contenuto della capsula: granuli di colore grigio-brunastro.

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 Fe²⁺/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.

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 glicinasolfato, 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 e allattamento

Nessun rischio conosciuto.

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 Fe²⁺/kg peso corporeo o maggiori. La comparsa degli effetti tossici gravi deve essere prevista per dosaggi a partire da 60 mg Fe²⁺/kg peso corporeo o maggiori. Intossicazioni causate da dosi da 200 a 400 mg Fe²⁺/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 Fe²⁺ 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 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

Non ci sono dati preclinici rilevanti per il medico che si possano aggiungere a quelli già inclusi in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

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 laurilsolfato, polisorbato 80), acetiltriethylcitrate, talco, acqua purificata.

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), sodio laurilsolfato

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 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

UCB Pharma S.p.A. - Via Varesina, 162- 20156 Milano - Italia

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18/09/2006 – 27/08/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco