

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ferro Saccarato FME 20 mg/ml soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un millilitro di soluzione contiene 20 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato [complesso di ferro (III) - idrossisaccarato].

Una fiala da 5 ml contiene 100 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato [complesso di ferro (III) - idrossisaccarato].

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/concentrato per soluzione per infusione.

Ferro Saccarato FME è una soluzione acquosa, di colore marrone scuro, non trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ferro Saccarato FME è indicato per il trattamento parenterale della carenza di ferro in quei casi in cui le preparazioni orali di ferro siano inadeguate. Ciò può riguardare:

- pazienti che hanno mostrato intolleranza alle preparazioni orali di ferro
- pazienti che hanno mostrato una mancanza di compliance verso la terapia orale a base di ferro
- condizioni in cui vi è l'esigenza clinica di ristabilire rapidamente le riserve di ferro
- pazienti che assorbono in modo insufficiente le preparazioni orali di ferro (ad es. a causa di una patologia intestinale infiammatoria in corso).

La diagnosi di carenza di ferro deve basarsi su adeguati test di laboratorio (ad es. ferritina sierica, ferro sierico, saturazione transferrinica, emoglobina, ematocrito, conta eritrocitaria e indici dei globuli rossi ipocromici o dei globuli rossi: MCV, MCH, MCHC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Monitorare attentamente i pazienti per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità durante e dopo ogni somministrazione di Ferro Saccarato FME.

Ferro Saccarato FME deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione in relazione alle reazioni avverse per almeno 30 minuti dopo ogni iniezione di Ferro Saccarato FME (vedere paragrafo 4.4).

Calcolo del dosaggio richiesto

Adulti e Anziani:

La dose cumulativa totale di Ferro Saccarato FME, equivalente al deficit di ferro totale (mg), è determinata dal livello di emoglobina e dal peso corporeo. La dose e lo schema di dosaggio per Ferro Saccarato FME devono essere stimati individualmente per ciascun paziente sulla base di un calcolo del deficit di ferro totale:

Deficit di ferro totale [mg] = peso corporeo [kg] x (Hb target - Hb attuale) [g/l] x 0,24* + ferro di deposito [mg]

Fino a 35 kg di peso corporeo: Hb target = 130 g/l rispettivamente ferro di deposito = 15mg/kg di peso corporeo

Sopra i 35 kg di peso corporeo: Hb target = 150 g/l rispettivamente ferro di deposito = 500 mg

* Fattore = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Contenuto di ferro dell'emoglobina 0,34%; Volume ematico 7% del peso corporeo; Fattore 1000 = conversione da g a mg)

La quantità totale di Ferro Saccarato FME richiesta è determinata dal calcolo di cui sopra o dalla seguente tabella di dosaggio (basata su una emoglobina target pari a 130g/l per un peso corporeo ≤ 35 kg, e pari a 150g/l per un peso corporeo > 35 kg):

Peso corporeo [kg]	Numero totale di fiale di Ferro Saccarato FME da somministrare:			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10	9
40	13,5	12	11	9,5
45	15	13	11,5	10
50	16	14	12	10,5
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Per convertire l'Hb (mM) in Hb (g/l), moltiplicare il primo fattore per 16,1145.

Quando la dose totale necessaria supera la dose massima giornaliera, è necessario suddividere la somministrazione. Quando, dopo 1-2 settimane, i parametri ematologici non mostrano alcuna reazione, è necessario riconsiderare la diagnosi iniziale.

Calcolo del dosaggio per sostituire perdite di sangue e compensare trasfusioni di sangue autologo

Se si conosce la quantità di sangue perso:

La somministrazione di 200 mg di ferro (= 2 fiale di Ferro Saccarato FME) provoca un aumento di emoglobina che equivale a 1 unità di sangue (= 400 ml con 150 g/l di Hb).

Ferro da integrare [mg] = numero totale di unità di sangue perse x 200 oppure

Numero di fiale di Ferro Saccarato FME necessarie = numero di unità di sangue perse x 2

Se il valore dell'emoglobina è ridotto:

Usare la formula summenzionata, considerando che i depositi di ferro non necessitano di essere ripristinati.

Ferro da integrare [mg] = peso corporeo [kg] x 0,24 x (Hb ideale - Hb reale) [g/l]

ad es.: peso corporeo = 60 kg, deficit di Hb = 10 g/l => quantità di ferro da integrare = 150 mg = sono necessarie 1,5 fiale (= 7,5 ml) di Ferro Saccarato FME.

Posologia

Adulti e Anziani:

La dose cumulativa di Ferro Saccarato FME deve essere somministrata in dosi singole da 100 mg di ferro (una fiala di Ferro Saccarato FME) somministrate non più di tre volte alla settimana in funzione dei valori di emoglobina. Tuttavia, se le circostanze cliniche richiedono un rapido rifornimento di ferro alle riserve corporee, lo schema di dosaggio può essere aumentato a 200 mg di ferro non più di tre volte alla settimana.

La dose massima consentita per ogni somministrazione è pari a: 200 mg di ferro (2 fiale di Ferro Saccarato FME) iniettate nell'arco di almeno 10 minuti oppure 0,35 ml di Ferro Saccarato FME /kg di peso corporeo (= 7 mg di ferro/kg di peso corporeo), non superando 5 fiale/die (500 mg di ferro) diluite in 500 ml di soluzione fisiologica e somministrate per infusione endovenosa nell'arco di almeno 3,5 ore una volta a settimana.

Bambini:

L'uso di Ferro Saccarato FME non è stato adeguatamente studiato nei bambini e, pertanto, Ferro Saccarato FME non è raccomandato nei bambini.

Gruppi di pazienti speciali:

Non è noto in che misura disfunzioni renali o epatiche possano influenzare le caratteristiche farmacologiche del complesso ferro (III) - idrossisaccarato.

Modalità di somministrazione:

Ferro Saccarato FME deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa. Questo deve avvenire tramite iniezione endovenosa lenta o tramite fleboclisi. Tuttavia, la somministrazione per fleboclisi è la via di somministrazione preferita in quanto può contribuire a ridurre il rischio di episodi ipotensivi e perdite paravenose. Ferro Saccarato FME è una soluzione altamente alcalina (pH 10,5 - 11,1) e **non deve essere mai somministrata per via sottocutanea o intramuscolare**, né è idonea per la TDI (infusione della dose totale) nella quale la necessaria dose totale di ferro equivalente alla deplezione di ferro viene somministrata in una sola volta.

Le fiale devono essere ispezionate visivamente prima dell'uso per la presenza di sedimenti e rotture. Devono essere usate esclusivamente le soluzioni omogenee e prive di sedimenti. La soluzione diluita deve apparire di colore marrone e limpida. Vedere anche il paragrafo 6.3 "Periodo di validità".

Infusione endovenosa goccia a goccia:

Ferro Saccarato FME deve essere diluito esclusivamente in una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% (soluzione fisiologica normale). Ogni fiala da 5 ml (100 mg di ferro) di Ferro Saccarato FME deve essere diluita in 100 ml di soluzione salina allo 0,9% immediatamente prima dell'infusione (ad es. 2 fiale in 200 ml, ecc. fino a un massimo di 5 fiale in 500 ml di soluzione fisiologica). Per questioni di stabilità, non sono ammesse diluizioni di concentrazioni più basse di Ferro Saccarato FME. La soluzione deve essere somministrata alle seguenti velocità: 100 ml in almeno 15 minuti; 200 ml in almeno 30 minuti; 300 ml in almeno 1,5 ore; 400 ml in almeno 2,5 ore; 500 ml in almeno 3,5 ore.

Iniezione endovenosa:

Ferro Saccarato FME può essere somministrato per iniezione endovenosa lenta a una velocità di 1 ml di soluzione non diluita al minuto (cioè 5 minuti per fiala) e non eccedendo 2 fiale di Ferro Saccarato FME (200 mg di ferro) a iniezione. Dopo l'iniezione endovenosa, estendere e sollevare il braccio del paziente e applicare pressione sul sito di iniezione per almeno 5 minuti per ridurre il rischio di perdita paravenosa.

Iniezione in dializzatore:

Ferro Saccarato FME può essere somministrato durante l'emodialisi direttamente nella linea venosa del dializzatore seguendo le stesse procedure descritte per la somministrazione endovenosa.

4.3 Controindicazioni

L'uso di Ferro Saccarato FME è controindicato nei casi di:

- ipersensibilità al principio attivo, a Ferro Saccarato FME o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- nota ipersensibilità grave ad altri prodotti a base di ferro per uso parenterale
- anemia non attribuibile a carenza di ferro
- sovraccarico di ferro o disturbi nell'utilizzo del ferro
- pazienti con una anamnesi di asma, eczema o altre allergie atopiche, poiché sono più soggetti all'insorgenza di reazioni allergiche
- primo trimestre di gravidanza .

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Preparazioni a base di ferro somministrate per via parenterale possono causare reazioni di ipersensibilità che includono reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi e potenzialmente fatali. Sono state anche segnalate reazioni di ipersensibilità dopo dosi di complessi a base di ferro per uso parenterale già somministrate in precedenza e senza incidenti.

Il rischio aumenta per i pazienti con allergie note che includono allergie ai farmaci, compresi i pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altre allergie atopiche.

Esiste anche un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità ai complessi a base di ferro per uso parenterale in pazienti in condizioni infiammatorie o di natura immunitaria (per es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide).

Ferro Saccarato FME deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. Ogni paziente deve essere tenuto sotto osservazione in relazione alle reazioni avverse per almeno 30 minuti dopo ogni iniezione di Ferro Saccarato FME. Se durante la somministrazione si presentano reazioni di ipersensibilità o segnali di intolleranza, si deve interrompere il trattamento immediatamente. Devono essere disponibili apparecchiature per la rianimazione cardiorespiratoria e attrezzature per gestire reazioni anafilattiche/anafilattoidi, che comprendono una soluzione iniettabile di adrenalina 1:1000. Deve essere somministrato in modo appropriato un trattamento ulteriore di antistaminici e/o corticosteroidi.

Nei pazienti con disfunzione epatica, il ferro parenterale deve essere somministrato esclusivamente dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. La somministrazione di ferro parenterale deve essere evitata nei pazienti con disfunzione epatica quando il sovraccarico del ferro è un fattore precipitante, in particolare nella Porfiria Cutanea Tarda (PCT). Si raccomanda un attento monitoraggio dello stato del ferro per evitarne un sovraccarico.

Il ferro parenterale deve essere usato con cautela in caso di infezioni acute o croniche. Si raccomanda che la somministrazione di ferro saccarato venga interrotta nei pazienti con batteriemia in corso. Nei pazienti con infezione cronica deve essere effettuata una valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo in considerazione la soppressione dell'eritropoiesi.

Possono verificarsi episodi ipotensivi se l'iniezione viene effettuata troppo rapidamente.

In caso di superamento della dose raccomandata sono state osservate più comunemente reazioni allergiche, che in alcuni casi includono artralgia, .

E' necessario evitare perdite paravenose perché la fuoriuscita di Ferro Saccarato FME nel sito di iniezione può provocare dolore, infiammazioni, necrosi tissutale, ascesso sterile e alterazione cromatica marrone della cute.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Come per tutte le preparazioni di ferro parenterali, Ferro Saccarato FME non deve essere somministrato in concomitanza con preparazioni orali di ferro, poiché l'assorbimento del ferro orale risulta ridotto. Pertanto, la terapia orale deve essere iniziata almeno 5 giorni dopo l'ultima iniezione di Ferro Saccarato FME.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non esiste nessuno studio adeguato e ben controllato di Ferro Saccarato FME nelle donne in gravidanza. Pertanto prima dell'uso in gravidanza si richiede un'attenta valutazione del rischio/beneficio e Ferro Saccarato FME non deve essere usato in gravidanza se non chiaramente necessario (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di Ferro Saccarato FME è controindicato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Un'anemia da carenza di ferro che si presenta nel primo trimestre di gravidanza può in molti casi essere trattata con ferro per via orale. Il trattamento con Ferro Saccarato FME deve essere limitato al secondo e al terzo trimestre se si giudica che il beneficio superi il rischio potenziale sia per la madre che per il feto.

E' improbabile che il ferro saccarato non metabolizzato passi nel latte materno. Quindi, non è previsto alcun effetto per il lattante. Ferro Saccarato FME può essere usato durante l'allattamento al seno.

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

In presenza di sintomi quali capogiri, confusione o senso di stordimento in seguito alla somministrazione di Ferro Saccarato FME, i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari finché i sintomi non sono scomparsi.

4.8 Effetti indesiderati

Le più frequenti reazioni avverse al farmaco (ADR) di Ferro Saccarato FME negli studi clinici sono state una transitoria alterazione del gusto, ipotensione, febbre e brividi, reazioni nel sito di iniezione e nausea, verificatesi in una percentuale che va da 0,5 a 1,5% di pazienti. Raramente si sono verificate reazioni anafilattoidi non gravi. In generale, le reazioni anafilattoidi sono potenzialmente le reazioni avverse più gravi (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici, sono state

riportate le seguenti reazioni avverse in relazione temporale con la somministrazione EV di ferro saccarato, con almeno un possibile nesso causale.

All'interno di ciascuna classe sistemico-organica, le reazioni avverse al farmaco vengono catalogate sulla base della frequenza delle segnalazioni, utilizzando la seguente convenzione:

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)

Patologie del sistema nervoso

Comune: alterazioni transitorie del gusto (in particolare gusto metallico).

Non comune: cefalea; vertigini.

Raro: parestesia.

Molto raro: convulsioni (nel contesto delle reazioni da ipersensibilità).

Patologie cardiovascolari

Non comune: ipotensione e collasso; ipertensione, tachicardia e palpitazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: broncospasmo, dispnea.

Patologie gastrointestinali

Non comune: nausea; vomito; dolore addominale; diarrea.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito; orticaria; rash, esantema, eritema.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: crampi muscolari, mialgia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: febbre, brividi, rossore; dolore e oppressione al petto.

Disturbi nel sito di iniezione quali flebite superficiale, bruciore, gonfiore.

Rare reazioni anafilattoidi (che raramente evolvono in artralgia); edema periferico; affaticamento; astenia; malessere.

Inoltre, in seguito a segnalazioni spontanee, sono state riportate le seguenti reazioni avverse:

Non nota: riduzione del livello di coscienza, senso di stordimento, confusione; angioedema e gonfiore alle articolazioni, iperidrosi, dolore alla schiena.

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

Un sovradosaggio può provocare un sovraccarico acuto di ferro che può manifestarsi come emosiderosi.

Il sovradosaggio deve essere trattato, se necessario, con un agente ferro-chelante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazioni di ferro, ferro trivalente, preparazioni parenterali.

Codice ATC: B03AC02

Le strutture polinucleari di ferro (III) - idrossido sono circondate, in superficie, da un vasto numero di molecole di saccarato legate in modo non covalente, che formano un complesso avente massa molecolare approssimativamente pari a 43 kD. Essa è sufficientemente grande da prevenire l'eliminazione renale. Il complesso è stabile e, in condizioni fisiologiche, non rilascia ferro ionizzato. Il ferro contenuto nelle strutture polinucleari è legato in una struttura simile alla ferritina fisiologica. La somministrazione endovenosa di ferro saccarato provoca alterazioni fisiologiche che sono accompagnate dall'assorbimento di ferro.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

In seguito a iniezione endovenosa di una dose singola di Ferro Saccarato FME contenente 100 mg di ferro in volontari sani, i massimi livelli di ferro, in media pari a 538 $\mu\text{mol/l}$, sono stati raggiunti 10 minuti dopo l'iniezione. Il volume di distribuzione del compartimento centrale aveva buona corrispondenza con il volume plasmatico (approssimativamente 3 litri).

Biotrasformazione

E' stata valutata la ferrocinetica del ferro saccarato EV marcato con ^{59}Fe e ^{52}Fe in 5 pazienti con anemia e insufficienza renale cronica. La clearance plasmatica del ^{52}Fe era compresa in un intervallo da 60 a 100 minuti.

Il ^{52}Fe si è distribuito nel fegato, nella milza e nel midollo osseo. A due settimane dalla somministrazione, l'utilizzo massimo da parte dei globuli rossi del ^{59}Fe variava dal 62% al 97%.

Eliminazione

Il ferro iniettato è stato rapidamente eliminato dal plasma, con un'emivita terminale pari a circa 6 ore.

Il volume di distribuzione allo steady state era di circa 8 litri, indicando una bassa distribuzione del ferro nei liquidi corporei. A causa della minore stabilità del ferro saccarato in confronto alla transferrina, è stato osservato uno scambio competitivo di ferro alla transferrina. Ciò ha generato un trasporto di ferro di circa 31 mg di ferro/24 h.

L'eliminazione renale del ferro, che si verifica nelle prime 4 ore dopo l'iniezione, corrisponde a meno del 5% della clearance corporea totale. Dopo 24 ore i livelli plasmatici di ferro si erano ridotti al livello di ferro pre-dose e circa il 75% del dosaggio di saccarato era stato escreto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono dati preclinici rilevanti che si aggiungono alle informazioni già presenti negli altri paragrafi del RCP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per iniettabili

Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

Ferro Saccarato FME deve essere miscelato esclusivamente con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%. Non devono essere impiegate o aggiunte altre soluzioni per la diluizione endovenosa e agenti terapeutici poiché si possono verificare precipitazione e/o interazione.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore:

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Periodo di validità dopo diluizione con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce. Non congelare. Per le condizioni di conservazioni dopo diluizione vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro di tipo I da 5 ml.

Ferro Saccarato FME viene fornito in confezioni contenenti 5 fiale o in scatole multiple contenenti 10 confezioni, ciascuna contenente 5 fiale. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v.d.H.
Germania

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

038342010 5 Fiale In Vetro da 5 MI 038342022
10x5 Fiale In Vetro da 5 MI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco