

# Fero-Folic-500®

## Composizione

Principi attivi: Solfato di ferro (II) come solfato di ferro essiccato, vitamina C come ascorbato di sodio e acido folico.

Eccipienti: Copolimero acido metacrilico - metilmetacrilato (1:1), stearato di magnesio, povidone K30, macrogol 8000, macrogol 400, amido di mais, talco, etilcellulosa, ipromellosa, biossido di titanio, E127 (eritrosina).

(contiene 65,27 mg di sodio/per compressa)

## Forma galenica e quantità di principio attivo per unità

1 compressa a rilascio prolungato contiene:

105 mg di ferro (II) sotto forma di solfato di ferro (II).

500 mg di vitamina C sotto forma di ascorbato di sodio.

350 µg di acido folico.

## Indicazioni/Possibilità d'impiego

Fero-Folic-500 viene utilizzato durante la gravidanza nel trattamento delle carenze latenti e manifeste accertate di ferro e di acido folico.

La carenza simultanea di ferro e di acido folico deve essere stabilita con diagnosi e confermata da adeguate analisi di laboratorio. La causa del deficit di acido folico e, soprattutto, di ferro dovrà essere eliminata, per quanto possibile.

## Posologia/Impiego

### Posologia

Donne adulte (>18 anni)

1 compressa al giorno prima della colazione del mattino. Le compresse devono essere inghiottite senza masticarle.

L'utilizzo e l'efficacia delle compresse a rilascio prolungato di Fero-Folic-500 nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono stati sperimentati.

L'efficacia del trattamento è evidenziata da un aumento del valore di emoglobina da 2 a 3 g/dl nello spazio di tre settimane. Per ricostituire le riserve di ferro dell'organismo, il trattamento deve essere continuato (per circa 3 mesi) dopo la normalizzazione del valore dell'emoglobina, ma la durata del trattamento non deve superare i 6 mesi.

### Impiego:

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

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

## Controindicazioni

Ipersensibilità a uno dei componenti.

Tutte le anemie non legate a una carenza di ferro accertata (per es. anemia megaloblastica da carenza di vitamina B<sub>12</sub>).

Sovraccarico di ferro (emocromatosi, emolisi croniche, frequenti trasfusioni di sangue).

Alterata utilizzazione del ferro (anemia sideroacrestica, anemia da saturnismo, talassemia).

Intolleranza accertata (per es. in

caso di alterazioni infiammatorie gravi del tratto gastrointestinale, in caso di diverticoli gastrointestinali e di occlusione intestinale).

Patologie epatiche e renali gravi.

La somministrazione concomitante di preparati di ferro parenterali e orali è controindicata. Le compresse a rilascio prolungato di Fero-Folic-500, a causa del loro tenore di ferro, sono controindicate nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni.

### **Avvertenze e misure precauzionali**

I preparati orali di ferro devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che soffrono di gastrite, ulcera gastrica o intestinale, morbo di Crohn e colite ulcerosa. A causa del rischio di ulcerazioni della bocca e di alterazioni del colore dei denti, queste compresse non devono essere succhiate, masticate o tenute in bocca, ma devono essere deglutite intere con acqua.

L'aspirazione nelle vie aeree di compresse a base di solfato di ferro può causare necrosi della mucosa bronchiale, eventualmente con conseguente tosse, emottisi, stenosi bronchiale e/o infezione polmonare (anche a distanza di giorni o di mesi tra l'aspirazione e la comparsa di tali sintomi). I pazienti anziani e i pazienti con difficoltà di deglutizione devono essere sottoposti al trattamento con compresse a base di solfato di ferro soltanto previo attenta valutazione del rischio individuale di aspirazione. Va preso in considerazione l'impiego di formulazioni alternative. In caso di sospetto di aspirazione, i pazienti devono consultare un medico. Un controllo dell'efficacia è opportuno dopo 3 mesi di trattamento e deve comprendere la correzione dell'anemia (Hb, GMV) e il ripristino delle riserve di ferro (ferro sierico e saturazione della transferrina).

In caso di rallentamento dell'evacuazione gastrica e di stenosi pilorica, i preparati liquidi di ferro sono preferibili alle forme solide.

Si deve usare cautela in caso di abuso cronico di alcol, poiché questo può causare un sovraccarico di ferro attraverso un aumentato assorbimento del ferro.

Se il trattamento risulta inefficace (l'efficacia si manifesta nell'aumento del valore di emoglobina di circa 0,1 g/dl di sangue/giorno e da 2 a 3 g/dl circa al termine di 3 settimane), è necessario verificare l'aderenza del paziente (*compliance*) al trattamento, assicurarsi che si tratti effettivamente di un deficit di ferro ed escludere qualsiasi emorragia persistente (per es. endocardite di Osler).

Nelle anemie megaloblastiche di eziologia incerta, tenuto conto del rischio di disturbi neurologici irreversibili, è opportuno escludere mediante diagnosi un'eventuale carenza di vitamina B<sub>12</sub> prima di cominciare la terapia, perché le carenze di vitamina B<sub>12</sub> implicano sempre una carenza secondaria di acido folico.

Una somministrazione parenterale aggiuntiva di cianocobalamina può rendersi necessaria in caso di deficit di vitamina B<sub>12</sub>.

Una somministrazione supplementare di acido folico può essere necessaria in presenza di anemie emolitiche, infezioni croniche, terapie anticonvulsive o dell'alcolismo. L'utilizzo e l'efficacia delle compresse a rilascio prolungato di Fero-Folic-500 nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono stati sperimentati. Questo medicinale contiene 65,27 mg di sodio per compressa a rilascio prolungato, corrispondente al 3,26% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS per un adulto di 2g.

### **Interazioni**

A) Ferro

La somministrazione concomitante di alcuni antiacidi (per es. quelli a base di carbonato di calcio e silicato di magnesio) ostacola l'assorbimento intestinale del ferro, perché si formano dei complessi difficilmente solubili. Per questo motivo, i preparati di ferro per via orale non devono essere ingeriti nell'ora precedente o nelle 2 ore che seguono l'assunzione di un antiacido.

Anche le tetracicline formano complessi scarsamente solubili con il ferro, con l'effetto di ridurre l'assorbimento sia del ferro che della tetraciclina. Se è necessario prendere i due farmaci, bisogna somministrare la tetraciclina 3 ore dopo o 2 ore prima del preparato di ferro.

La colestiramina diminuisce ugualmente l'assorbimento intestinale del ferro.

Durante la terapia marziale, si riduce l'assorbimento della penicillamina, dei derivati dell'oro e dei fosfati introdotti con gli alimenti. Se un paziente deve prendere preparati di penicillamina durante la terapia marziale, è necessario mantenere un intervallo di almeno 2 ore fra l'assunzione dei due farmaci.

L'uso simultaneo di preparati di ferro per via orale e di chinoloni orali (per es. ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina) può provocare una riduzione dell'assorbimento orale e quindi delle concentrazioni sieriche e urinarie dei chinoloni. Pertanto, i preparati orali di ferro non devono essere presi contemporaneamente ai chinoloni oppure nelle 2 ore successive all'assunzione orale dei chinoloni.

L'assunzione di preparati a base di ferro somministrati oralmente inibisce l'assorbimento della tiroxina ad opera del ferro, il che può influire sul risultato del trattamento. *In vitro*, la tiroxina e il ferro formano complessi insolubili. L'intervallo di somministrazione dei due preparati deve essere di almeno 2 ore.

La somministrazione orale concomitante di preparati di ferro e di salicilati, di fenilbutazone o di ossifenbutazone può indurre un incremento reciproco degli effetti tramite l'effetto irritante sulla mucosa gastrointestinale.

In caso di somministrazione contemporanea di cloramfenicolo, l'effetto terapeutico del ferro può essere ritardato.

L'assorbimento del ferro viene ridotto dall'ingestione concomitante di certi alimenti e prodotti voluttuari ricchi di fitati (alcuni legumi, cereali), fosfati (per es. uova) e acido tannico (in particolare, tè nero e caffè).

Di conseguenza, non si devono assumere preparati di ferro per via orale nell'ora precedente o nelle 2 ore successive all'assunzione di tali alimenti e prodotti stimolanti.

Il pesce e gli alimenti ricchi di acido ascorbico e di acido citrico o tartarico aumentano l'assorbimento del ferro.

#### B) Acido folico

Se si prende contemporaneamente l'acido acetilsalicilico, l'acido p-aminosalicilico, un sulfamidico o la colestiramina, può verificarsi una diminuzione del livello sierico dei folati; l'assorbimento dei folati viene ridotto dai contraccettivi orali e dalla sulfasalazina.

La somministrazione concomitante di acido folico e di antagonisti dei folati come i farmaci chemioterapici antibatterici (trimetoprim, tetroxoprim), antimalarici (proguanil, cicloguanil, pirimetamina), citostatici (metotrexato, aminopterina), antiepilettici (fenitoina, primidone, derivati dell'acido barbiturico) o certi diuretici (triamterene) provoca l'inibizione reciproca di questi principi attivi.

L'acido tetraidrofolico è necessario per il trattamento della carenza di acido folico indotta dagli antagonisti dell'acido folico.

C) Acido ascorbico

Il pesce e gli alimenti ricchi di acido ascorbico e acido citrico o tartarico incrementano l'assorbimento del ferro.

### **Gravidanza/Allattamento**

Sebbene non siano disponibili studi controllati degli effetti di Fero-Folic-500 negli animali o nelle donne in gravidanza, la possibilità di un effetto avverso sul feto sembra poco probabile.

Si ignora la quantità di ferro che passa nel latte materno in caso di trattamento con Fero-Folic-500 e si ignora anche se la somministrazione a una donna che allatta possa avere effetti indesiderati sul lattante. Tuttavia, la possibilità di comparsa di tali effetti sembra essere poco probabile.

Fero-Folic-500 può essere preso durante la gravidanza e l'allattamento su prescrizione del medico (vedere «Indicazioni/Possibilità d'impiego»).

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Non è noto nessun effetto.

### **Effetti indesiderati**

Gli effetti irritanti sono legati al ferro elementare nel tratto digestivo superiore. I disturbi gastrointestinali (vedere sotto) sono gli effetti indesiderati più frequenti per i medicinali a base di ferro, ma sono meno frequenti con le formulazioni retard del solfato di ferro, come Fero-Folic-500, che con le formulazioni orali tradizionali. Solo in casi eccezionali può essere necessario interrompere la terapia. Al bisogno, al fine di ridurre i disturbi gastrointestinali e migliorare quindi la tollerabilità, si può prescrivere di prendere il farmaco durante i pasti, ma in questo caso l'assorbimento si riduce (vedere anche «Proprietà/Effetti», «Assorbimento» e «Interazioni»).

L'acido ascorbico è generalmente ben tollerato, ma dosi elevate possono talvolta provocare diarrea e altri disturbi gastrointestinali e favorire la formazione di calcoli renali d'ossalato di calcio.

*Disturbi del sistema immunitario:*

Molto raro:

·anafilassi

*Patologie gastrointestinali*

Comune:

·mancanza d'appetito

·nausea

·crampi allo stomaco

·vomito

·diarrea

·costipazione

·colorazione scura delle feci

Molto raro: Casi isolati:

·perforazione di un diverticolo duodenale o digiunale

· Frequenza non nota

Ulcerazioni della bocca\*

*\* associate ad una somministrazione non corretta, quando le compresse vengono masticate, succhiate o tenute in bocca. Nei pazienti anziani o nei pazienti con difficoltà di deglutizione sussiste inoltre il rischio di lesioni orofaringee o di necrosi bronchiale in caso di scorretta assunzione delle compresse.*

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Raro:

-eruzioni cutanee

La segnalazione del sospetto di effetti collaterali in seguito all'omologazione è di grande importanza e permette un monitoraggio costante del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Gli appartenenti alle professioni sanitarie sono invitati a notificare ogni sospetto di effetti collaterali nuovi o gravi attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sono disponibili su [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Sovradosaggio**

A) Ferro

#### *Sovradosaggio acuto*

Considerato che il rilascio del solfato di ferro è ritardato, anche i segni di intossicazione possono comparire con un certo ritardo.

Gli effetti tossici dell'intossicazione acuta da ferro derivano sia da effetti corrosivi sulla mucosa gastrointestinale sia da effetti metabolici ed emodinamici dovuti a un eccesso di ioni di ferro.

Nell'evento di un'intossicazione acuta da ferro, si nota anzitutto (da circa 30 minuti a 2 ore dopo l'ingestione) una gastroenterite emorragica con conseguente nausea, vomito intenso, forte dolore addominale e diarrea; quindi, un po' più tardi, sopravvengono tachicardia, caduta pressoria, dispnea e cianosi.

Nei casi gravi si osservano (eventualmente dopo un apparente miglioramento per 24-28 ore) vari fenomeni dovuti al passaggio di importanti quantità di ferro nel sangue: convulsioni, paralisi, epatite tossica, insufficienza renale, acidosi metabolica e respiro di Cheyne-Stokes, edema polmonare, collasso circolatorio, coma e morte.

L'assorbimento di quantità superiori a 40-70 mg di ferro elementare per kg di peso corporeo (equivalente a 2,4-4,2 g per una persona che pesa 60 kg) può già provocare gravi intossicazioni.

Nel bambino piccolo, una dose totale di circa 0,5 g di ferro è già in grado di indurre un quadro allarmante e una dose da 1 a 2 g può portare all'exitus. Dalle esperienze fatte risulta che, nei casi letali, il più delle volte sono state assorbite quantità da 2 a 10 g.

E' possibile notare 2 settimane fino a 6 settimane dopo un'intossicazione acuta da ferro delle complicanze tardive: occlusione intestinale, stenosi del piloro e lesioni cicatriziali gravi della mucosa gastrica.

In caso di sovradosaggio, si deve accelerare l'eliminazione delle compresse stimolando il vomito e, se necessario, praticando successivamente una lavanda gastrica, non dimenticando mai che l'insorgenza del vomito comporta il rischio di perforazione gastrica quando la parete dello stomaco presenti già lesioni.

Immediatamente dopo il vomito, deve essere somministrato un lassativo salino per accelerare il transito intestinale delle compresse residue.

In caso di intossicazione grave, specialmente quando il tasso plasmatico di ferro supera la capacità di fissazione del ferro (3,5 mg/l= 63 µM), l'antidoto specifico (il chelante deferoxamina) deve essere somministrato per via orale e parenterale. Quando le misure descritte sopra non consentono l'eliminazione dal tratto gastrointestinale di una forma orale solida di ferro ingerita in dose potenzialmente letale, si devono prendere in considerazione l'exsanguinotrasfusione e l'intervento chirurgico. Per il trattamento dell'intossicazione da ferro, l'emodialisi è scarsamente efficace.

Per il resto, il trattamento si basa sui metodi usati di solito per alleviare il collasso circolatorio e gli altri sintomi, in particolare i disordini dell'equilibrio idro-elettrolitico e acido-base.

#### *Sovradosaggio cronico*

Il sovraccarico di ferro prolungato può manifestarsi con emosiderosi ed emocromatosi. Tali fenomeni si verificano essenzialmente quando l'anemia, attribuita erroneamente alla carenza di ferro, si mostra refrattaria al trattamento

#### **B) Acido folico**

Non sono stati finora descritti sintomi d'intossicazione da sovradosaggio di acido folico.

#### **Proprietà/Effetti**

Codice ATC: B03AE10

Fero-Folic-500 è un medicinale destinato al trattamento delle carenze di ferro.

Contiene ferro (Fe<sup>2+</sup>) in una forma che può essere assorbita e utilizzata dall'organismo. E' un medicinale indicato per eliminare i sintomi causati dalla carenza di ferro. Come tutti i preparati a base di ferro, Ferro-Folic-500 non ha effetto sull'eritropoiesi o su un'anemia la cui eziologia non è la carenza di ferro.

#### Meccanismo d'azione

Il solfato di ferro è rivestito da una matrice porosa, inerte, di materia plastica dalla quale viene rilasciato in modo continuo e ritardato durante il passaggio attraverso il tratto gastrointestinale. La matrice viene successivamente eliminata con le feci.

Grazie alla liberazione ritardata del principio attivo, gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale sono attenuati e il farmaco può essere preso a digiuno anche dai pazienti sensibili, migliorandone così l'assorbimento.

Il ferro contenuto in Ferro-Folic-500 raggiunge il midollo osseo rosso dopo l'assorbimento nel sangue, dove è incorporato nei globuli rossi; questi circolano per circa 120 giorni fino alla loro disintegrazione nelle cellule del sistema reticoloendoteliale.

In questa fase, una parte del ferro è legata alla transferrina, mentre l'altra parte è immagazzinata come ferritina nelle cellule reticoloendoteliali, dalle quali viene gradualmente rilasciata nella circolazione sanguigna. Inoltre, il ferro è contenuto anche nella mioglobina, l'eme e negli enzimi ferro-dipendenti come il citocromo C, la catalasi, la perossidasi, la xantina ossidasi e gli enzimi mitocondriali.

La terapia di follow-up viene mantenuta per 3 mesi dopo la normalizzazione del valore dell'emoglobina per supportare la ricostituzione della riserva di ferro nell'organismo. Per incrementare ulteriormente l'assorbimento, Ferro-Folic-500 combina i vantaggi del solfato ferroso contenuto nella matrice di Ferro-Gradumet con una dose elevata di vitamina C.

Si raccomanda Fero-Folic-500 nelle anemie da carenza di ferro dovute al cattivo assorbimento, soprattutto se l'assorbimento è ostacolato da un deficit sottostante di vitamina C.

Inoltre, Fero-Folic-500 contiene acido folico. La carenza di folati viene identificata dal suo effetto sul sistema ematopoietico. La somministrazione di acido folico prima e durante la gravidanza riduce l'incidenza di malformazione del tubo neurale.

#### *Farmacodinamica*

Non specificato

#### *Efficacia clinica*

Non specificato

### **Farmacocinetica**

#### *Assorbimento*

La compressa a rilascio prolungato assicura il rilascio ritardato del solfato di ferro e dell'acido folico. Solo una piccola frazione viene rilasciata nello stomaco. Il rilascio avviene principalmente nella parte superiore dell'intestino tenue; questo è anche il punto in cui l'assorbimento è massimo.

L'assorbimento del ferro dipende in larga misura dall'importanza della carenza di ferro. Il tasso di assorbimento è massimo (può raggiungere il 30%) quando il valore di emoglobina è basso e quando le riserve di ferro sono poco consistenti; quanto più questi parametri si normalizzano, tanto più l'assorbimento del ferro diminuisce (può diminuire fino ad un massimo del 2% circa.). Anche con alte dosi di ferro, questo tasso non può superare la capacità massima di trasporto delle proteine di trasporto; d'altra parte, esso può essere ridotto dall'assunzione concomitante di determinati alimenti e farmaci (vedere «Interazioni»). Generalmente, l'assorbimento è migliore se il preparato è preso a digiuno.

L'acido ascorbico contenuto in Fero-Folic-500 aumenta in modo significativo il tasso di assorbimento del ferro (nell'ordine del 30 fino al 50%) rispetto alle compresse che contengono solo il solfato di ferro (II).

#### *Distribuzione*

Nel sangue, gli ioni di ferro vengono trasportati nel sito del loro utilizzo in forma legata alla transferrina. Il ferro è immagazzinato come ferritina nel fegato, nella milza e nel midollo osseo.

Il ferro attraversa la barriera placentare e passa in piccole quantità nel latte materno. Il legame dell'acido folico alle proteine plasmatiche è nell'ordine del 70%. L'acido folico penetra rapidamente in tutti i tessuti dell'organismo. L'acido folico non utilizzato nelle cellule viene convertito in derivati poliglutamminici (forma di riserva).

Nel caso in cui l'apporto si interrompa, tali riserve sono sufficienti per un periodo di 10 fino a 12 settimane circa. La metà dell'acido folico immagazzinato nell'organismo si trova nel fegato. L'acido folico si accumula nel liquido cefalorachidiano, attraversa la barriera placentare e passa in minime quantità nel latte materno.

#### *Metabolismo*

Dopo l'assorbimento, l'acido folico è trasformato rapidamente in forme metabolicamente attive (per es. 5-metiltetraidrofolato).

### *Eliminazione*

Della quantità totale di ferro rilasciato dalla degradazione dell'emoglobina (da 20 a 30 mg al giorno) solo una piccola parte (da 1 a 2 mg al giorno) viene eliminata (principalmente con le feci). La grande maggioranza è riutilizzata dall'organismo, essenzialmente per la sintesi dell'emoglobina.

Con una posologia bassa (fino a circa 100 µg/giorno), l'acido folico è escreto poco nell'urina, ma la quantità che eccede quella necessaria viene eliminata principalmente per via renale con un'emivita di 45 minuti.

### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

Non esaminata.

### **Dati preclinici**

Nessun dato preclinico pertinente è noto per l'utilizzo di Fero-Folic-500.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Non specificato

#### *Influenza sui metodi diagnostici*

Durante il trattamento con il ferro, il test del sangue occulto nelle feci può dare un risultato falso positivo.

La presenza di acido ascorbico nelle urine può falsare il dosaggio della glicosuria.

Poiché l'acido ascorbico è un agente riduttore potente, esso può alterare i risultati degli esami basati su reazioni di ossidoriduzione.

La colorazione scura delle feci che compare durante il trattamento non ha nessun significato patologico.

#### *Conservazione*

Fero-Folic-500 non può essere utilizzato dopo la data riportata sulla scatola dopo la scritta «Verf./éché» (scadenza).

#### *Osservazioni riguardanti la conservazione*

Conservare a temperatura ambiente (15–25 °C).

#### *Indicazioni per la manipolazione*

La confezione da 30 compresse a rilascio prolungato di Fero-Folic-500 contiene già una dose totale di ferro che può causare un'intossicazione potenzialmente letale in caso di ingestione accidentale da parte di un bambino piccolo.

Pertanto è assolutamente necessario tenere questo medicinale fuori dalla portata dei bambini.

### **Numero dell'omologazione**

36185 (Swissmedic).

### **Confezioni**

30 e 90 compresse a rilascio prolungato (D)

### **Titolare dell'omologazione**

Farmaceutica Teofarma (Suisse) SA, Lugano.

**Stato dell'informazione**

Novembre 2021.