

## 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<sup>+2</sup>)

### 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.

#### **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).

I pazienti anziani e i pazienti con disturbi della deglutizione possono essere a rischio anche di lesioni esofagee o di necrosi bronchiale, 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **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 collapsi 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<sub>50</sub> 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**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

LEVOPRAID<sup>®</sup> 25 mg compresse

LEVOPRAID<sup>®</sup> 25 mg/ml gocce orali soluzione

LEVOPRAID<sup>®</sup> 25 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.

### 2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Una compressa da 25 mg contiene:

*Principio attivo:* Levosulpiride 25 mg

100 ml di soluzione contengono:

*Principio attivo:* Levosulpiride 2,5 g

Una fiala da 2 ml contiene:

*Principio attivo:* Levosulpiride 25 mg

### 3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse, gocce orali soluzione, soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed endovenoso.

### 4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

#### 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

SINDROME DISPEPTICA (anoressia, meteorismo, senso di tensione epigastrica, cefalea postprandiale, pirosi, eruttazioni, diarrea, stipsi) da ritardato svuotamento gastrico legato a fattori organici (gastroparesi diabetica, neoplasie, ecc.) e/o funzionali (somatizzazioni viscerali in soggetti ansioso-depressivi).

CEFALEA ESSENZIALE: forme vasomotorie (emicrania classica, comune, oftalmica, emiplegica, a grappolo) e forme muscolo-tensive.

VOMITO E NAUSEA (post-operatorio o indotto da farmaci antitumorali).

VERTIGINI DI ORIGINE CENTRALE E/O PERIFERICA.

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia nell'adulto (secondo prescrizione medica):

**Compresse** : 1 compressa 3 volte al giorno prima dei pasti.

**Gocce orali** : 15 gocce 3 volte al giorno prima dei pasti (una goccia contiene 1,6 mg di levosulpiride).

**Soluzione iniettabile** : 1 fiala da 25 mg (i.m. o e.v.) 2 o 3 volte al giorno.

Se i pazienti lamentano sintomi importanti con nausea e vomito e la somministrazione orale è difficoltosa iniziare il trattamento con LEVOPRAID 25 mg soluzione iniettabile (i.m. o e.v.) 2 o 3 volte al giorno per qualche giorno e, quando i sintomi diventano più lievi, passare alla somministrazione per via orale per 10-15 giorni. Eventualmente ripetere il ciclo di terapia per via orale per altre 2 o 3 settimane, dopo un periodo di interruzione di almeno 8-10 giorni.

Trattamento del vomito: una fiala i.m. o e.v., eventualmente ripetuta 2-3 volte al giorno, fino a scomparsa dei sintomi.

Se il farmaco viene impiegato nella prevenzione o trattamento del vomito da antiblastici (cisplatino, antracicline) somministrare 1-2 fiale di LEVOPRAID 25 mg soluzione iniettabile per via endovenosa lenta o per infusione 30' prima della somministrazione dell'antiblastico o durante la somministrazione dell'antiblastico e ripetere la stessa dose 30' dopo la fine della chemioterapia.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

#### **4.3 Controindicazioni**

LEVOPRAID 25 mg è controindicato in pazienti con feocromocitoma perchè può causare una crisi ipertensiva probabilmente dovuta alla liberazione di catecolamine dal tumore. Tali crisi ipertensive possono essere controllate con fentolamina.

LEVOPRAID 25 mg è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità o intolleranza al farmaco.

Non deve essere usato nell'epilessia, negli stati maniacali, nelle fasi maniacali delle psicosi maniaco-depressive.

In rapporto alle supposte correlazioni tra effetto iperprolattinemizzante della maggior parte dei farmaci psicotropi e displasie mammarie, è opportuno non impiegare LEVOPRAID 25 mg in soggetti già portatori di una mastopatia maligna.

#### **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI PER L'USO**

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici e' stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non e' noto. Non puo' essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. LEVOPRAID deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke.

Con l'uso di neurolettici (in genere in corso di trattamento antipsicotico) è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato Sindrome Neurolettica Maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia,

aritmie), alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma.

Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione di farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Gli effetti di levosulpiride sulla motilità gastrointestinale possono essere antagonizzati da farmaci anticolinergici, narcotici e analgesici.

Levosulpiride non deve essere usata quando la stimolazione della motilità gastrointestinale può essere dannosa, ad esempio in presenza di emorragie gastrointestinali, ostruzioni meccaniche o perforazioni.

Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con una storia familiare di prolungamento QT.

Evitare l'assunzione contemporanea di alcool.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'associazione con psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Da non usarsi in gravidanza accertata o presunta e durante il periodo di allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Con dosaggi elevati possono verificarsi sonnolenza, torpore e discinesie; di ciò devono essere avvertiti i pazienti sotto trattamento affinché evitino di condurre veicoli e di attendere ad operazioni richiedenti integrità di vigilanza per la loro possibile pericolosità.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Per somministrazioni prolungate, alcuni disturbi quali amenorrea, ginecomastia, galattorrea, iperprolattinemia e alterazioni della libido, osservati in casi particolari, sono riconducibili ad un effetto reversibile di levosulpiride sulla funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, simile a quello noto per molti neurolettici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

Casi molto rari di morte improvvisa.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In medicina interna non sono mai stati osservati disturbi extrapiramidali e turbe del sonno che, dal punto di vista teorico, potrebbero verificarsi con dosaggi molto elevati. In questo caso è sufficiente l'interruzione della terapia o la diminuzione del dosaggio a seconda del giudizio del medico.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

I dati biochimici, farmacologici e clinici ottenuti con i due isomeri della sulpiride indicano che l'attività antidopaminergica, sia a livello centrale che periferico, è dovuta all'enantiomero levogiro.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Quando la levosulpiride viene somministrata per via orale alla dose di 50 mg, il picco plasmatico viene raggiunto in 3 ore ed è in media di 94,183 ng/ml. Il  $t_{1/2}$  di eliminazione calcolato dopo somministrazione di 50 mg e.v. di levosulpiride è di 4,305 ore.

L'eliminazione del farmaco avviene prevalentemente per via urinaria.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I valori di tossicità acuta espressi come DL50 dopo somministrazione per os nel topo, nel ratto e nel coniglio sono risultati rispettivamente pari a 2450 mg/Kg, 2600 mg/Kg e maggiori di 1500 mg/Kg. I valori di DL 50 via i.p. nel topo sono pari a 210 mg/Kg, nel ratto via i.p. ed e.v. a 270 mg/Kg e 53 mg/Kg rispettivamente, nel coniglio via e.v. a 42 mg/Kg.

Le prove di tossicità subacuta sono state condotte somministrando giornalmente, per 12-13 settimane, il principio attivo nel ratto, nel coniglio e nel cane. Non si è osservata la comparsa di alcun sintomo tossico alle dosi di 25 mg/Kg s.c. e 300 mg/Kg p.o. nel ratto, alle dosi di 250 mg/Kg p.o. e 12,5 mg/Kg i.m. nel coniglio e alle dosi di 50 e 100 mg/Kg p.o. nel cane.

Le prove di tossicità cronica, dopo somministrazione del farmaco per 180-190 giorni, alle dosi di 100 mg/Kg p.o. e 20 mg/Kg s.c. nel ratto, di 10 mg/Kg i.m. nel coniglio e di 20 mg/Kg p.o. nel cane, sono state ben tollerate.

Studi eseguiti su ratti e topi, somministrando il farmaco ad un dosaggio superiore rispetto a quello previsto per l'uomo, hanno dimostrato che la Levosulpiride non possiede proprietà cancerogene.

Studi eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che il farmaco non è teratogeno.

Test in vitro hanno escluso che il farmaco possieda proprietà mutagene.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

- **LEVOPRAID 25 mg compresse**

Carbossimetilamido, cellulosa microgranulare, lattosio, magnesio stearato.

- **LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione**

Acesulfame K, acido citrico anidro, acqua depurata, aroma limone, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato.

- **LEVOPRAID 25 mg/2 ml soluzione iniettabile per uso i.m./e.v.**

Acido solforico 2 N, acqua per preparazioni iniettabili, sodio cloruro.

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono noti dati al riguardo.

### **6.3 Validità**

5 anni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

LEVOPRAID 25 mg compresse e LEVOPRAID 25 mg/2 ml soluzione iniettabile: nessuna speciale precauzione per la conservazione.

LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione: non congelare né mettere in frigorifero. Utilizzare il prodotto entro 90 giorni dalla prima apertura del flacone, il prodotto eccedente deve essere eliminato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Astuccio contenente 20 compresse da 25 mg in blister (alluminio/PVC/PVDC)
- Astuccio contenente un flacone contagocce in vetro, con chiusura a "prova di bambino", contenente 20 ml di soluzione
- Astuccio contenente 6 fiale da 25 mg/2 ml

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

#### **LEVOPRAID 25 mg/ml gocce orali soluzione**

#### ***Flacone con chiusura a "prova di bambino"***

#### **Per aprire**

Premere la capsula sul flacone e contemporaneamente svitare normalmente.

#### **Per chiudere**

Riavvitare la capsula fino in fondo.

7. **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- “25 mg compresse” 20 compresse - A.I.C.: n. 026009011
- “25 mg/ml gocce orali soluzione” flacone contagocce da 20 ml - A.I.C.: n. 026009035
- “25 mg/2 ml soluzione iniettabile” 6 fiale da 2 ml - A.I.C.: n. 026009023

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione : 20.11.1985

Rinnovo autorizzazione : 01.06.2010

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2013