

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SANIFOLIN compresse

SANIFOLIN polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SANIFOLIN compresse

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: calcio folinato pentaidrato 19,06 mg, equivalente ad acido folinico 15 mg pari ad acido levo-folinico 7,5 mg.

SANIFOLIN polvere per soluzione iniettabile

Ogni flacone contiene in forma di polvere liofilizzata:

Principio attivo: calcio folinato 63,51 mg, equivalente ad acido folinico 50 mg pari ad acido levo-folinico 25 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

Polvere liofilizzata per soluzione iniettabile IM/IV.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SANIFOLIN è indicato come antidoto a dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e nella riduzione degli effetti tossici indotti da Aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da Metotressato (acido 4-amino N 10-metil-pteroil-glutammico). SANIFOLIN trova inoltre indicazione in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

SANIFOLIN può essere somministrato per via orale o per via parenterale (infusione, endovena, intramuscolo).

La somministrazione parenterale è generalmente preferita nella chemioterapia con antagonisti dell'acido folico quando nel paziente vi siano reazioni di vomito che potrebbero impedire l'assorbimento del farmaco per via orale.

Nel trattamento del carcinoma del colon-retto, in associazione con le fluoropirimidine, il dosaggio del calcio folinato viene determinato in funzione dei protocolli chemioterapici adottati. Le posologie più frequentemente utilizzate in associazione al 5-fluorouracile sono 200 mg/m²/die (pari ad acido levo-folinico 100 mg/m²/die) per 5 giorni consecutivi in infusione lenta (10 min.) ogni 4 settimane o 500 mg/m²/settimana (pari ad acido levo-folinico 250 mg/m²/settimana) per 6 settimane seguite da 2 di intervallo.

SANIFOLIN si è dimostrato efficace nel migliorare l'indice terapeutico del Metotressato, contrastandone allo stesso tempo l'aumento degli effetti tossici dovuti alla somministrazione ad alte dosi.

Nel rescue da alte dosi di Metotressato il calcio folinato è efficace nella prevenzione della mielosoppressione alle dosi di 200 mg/m² (pari ad acido levo-folinico 100 mg/m²) per livelli sierici di Metotressato di 10⁻⁶M. Le dosi possono essere proporzionalmente aumentate per livelli ematici di antiblastico più elevati.

Nei casi di sovradosaggio di Metotressato, SANIFOLIN agisce da antidoto specifico, neutralizzando gli effetti tossici dell'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. In funzione dell'effetto da ottenere SANIFOLIN viene utilizzato a diverse posologie.

Nel caso di sovradosaggio accidentale di Metotressato, SANIFOLIN deve essere somministrato possibilmente entro la prima ora in dosi uguali o superiori a quelle del Metotressato, in quanto la sua somministrazione risulta inefficace dopo 4 ore. In questi casi, per ottenere un effetto di competizione, si consigliano fino a 100 mg di calcio folinato (pari ad acido levo-folinico 50 mg) per endovena entro 12 ore e, per ottenere un effetto biochimico-metabolico, si consigliano dosi di calcio folinato pari a 15 mg (pari ad acido levo-folinico 7,5 mg) ogni 6 ore per 4 dosi per via intramuscolare, endovenosa o per via orale.

Nella terapia delle anemie megaloblastiche da carenza di folati il trattamento con SANIFOLIN, per os, prevede l'assunzione di una compressa al giorno per 10/15 giorni, mentre, per via parenterale, la dose è di 10 mg (pari ad acido levo-folinico 5 mg) al giorno per 10/15 giorni. In caso di risposta favorevole la dose potrà essere dimezzata continuando fino a normalizzazione del quadro ematologico ed alla scomparsa dei segni clinici.

4.3. Controindicazioni

SANIFOLIN non deve essere somministrato nell'anemia perniciosa o in altre anemie megaloblastiche da carenza di vitamina B₁₂, se non in associazione alla medesima.

Ipersensibilità individuale accertata al calcio folinato.

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

L'uso di SANIFOLIN nella terapia dell'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche conseguenti a carenza di vitamina B₁₂ può comportare la remissione ematologica senza però arrestare la progressione delle manifestazioni neurologiche. La terapia va pertanto condotta sotto controllo ematologico.

Nel trattamento del sovradosaggio da antagonisti dell'acido folico la somministrazione di SANIFOLIN deve essere effettuata entro 1 ora, risultando generalmente inefficace dopo un periodo di 4 ore.

La somministrazione del farmaco deve essere condotta con particolare attenzione al pericolo di reazioni allergiche od effetti collaterali.

Il calcio (levo-)folinato non deve essere mescolato con 5-fluorouracile nella stessa iniezione o infusione endovenosa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ad esclusione delle note interazioni del calcio folinato con le fluoropirimidine, il Metotressato ed altri antifolici, non sono state riportate interazioni con altri farmaci e/o sostanze.

4.6 Gravidanza ed allattamento

La somministrazione di calcio folinato può migliorare o normalizzare le forme di anemia megaloblastica in gravidanza dovute all'aumentato fabbisogno di folati. Dal momento che non si hanno evidenze del passaggio del calcio folinato nel latte, il farmaco deve essere usato con precauzione durante l'allattamento.

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

Non è stato riscontrato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione del prodotto può causare fenomeni di sensibilizzazione allergica quali febbre, orticaria, ipotensione arteriosa, tachicardia, broncospasmo, shock anafilattico.

Con riferimento alle indicazioni terapeutiche autorizzate e dopo somministrazione iniettabile, sono stati segnalati:

- ✓ Disturbi del sistema immunitario:
Molto rari (<0,01%): reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattoidi/anafilattiche, e orticaria.
- ✓ Disturbi psichiatrici:
Rari (0,01-0,1%): insonnia, agitazione e depressione dopo elevati dosaggi.
- ✓ Disturbi gastrointestinali:
Rari (0,01-0,1%): disturbi gastrointestinali dopo elevati dosaggi.
- ✓ Disturbi neurologici:
Rari (0,01-0,1%): incremento nella frequenza degli attacchi epilettici (vedere anche sezione 4.5 Interazioni).
- ✓ Patologie sistemiche e alterazioni del sito di somministrazione:
non comune (0,1-1%): febbre è stata osservata dopo somministrazione del Calcio Folinato in soluzione per iniezione

In caso di terapia in combinazione con 5-fluorouracile, il profilo di sicurezza, in genere, dipende dal regime di 5-fluorouracile usato, a causa del potenziamento della tossicità indotta dal 5-fluorouracile; in tal caso sono stati evidenziati:

- ✓ Disturbi del metabolismo e nutrizionali:
Non noti: Iperammoniemia
- ✓ Patologie del sistema emolinfopoietico
Molto comune: insufficienza del midollo osseo, inclusi casi fatali
- ✓ Patologie sistemiche e alterazioni del sito di somministrazione:
Molto comuni: mucositi, incluse stomatiti e cheliti. Decessi si sono verificati a seguito di mucositi
- ✓ Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comuni: eritrodisestesia palmo-plantare

Con riferimento al regime terapeutico adottato, sono anche evidenziati:

Regime mensile:

- ✓ Patologie gastrointestinali:
Molto comuni (>10%): vomito e nausea
Nessun incremento delle altre tossicità indotte dal 5-fluorouracile (esempio: neurotossicità).

Regime settimanale:

- ✓ Patologie gastrointestinali:
Molto comuni (>10%): diarrea con i maggiori gradi di tossicità, e disidratazione, che porta a ricovero per trattamento e persino a morte.

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

Non sono noti sino ad oggi fenomeni di sovradosaggio.

5. INFORMAZIONI CLINICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: V03AF03 – Altri terapeutici, sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici – calcio folinato.

Il calcio folinato nell'organismo viene rapidamente convertito in acido folinico, forma attiva dell'acido folico, pronto quindi ad agire biochimicamente nella sintesi e nel metabolismo degli acidi nucleici e delle proteine. L'acido folinico, infatti, risulta efficace in tutte le anemie dovute a carenza di folati. Come tale, inoltre, risulta attivo anche in presenza di blocco dall'attivazione enzimatica conseguente all'uso di composti antifolici, quali il Metotressato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Con calcio folinato marcato ¹⁴C ed ³H si sono avuti risultati corrispondenti a quelli ottenuti con il dosaggio microbiologico: la somministrazione orale di SANIFOLIN (15 mg, pari ad acido levo-folinico 7,5 mg) è seguita da un rapido assorbimento, determinando uno spiccato aumento della folatemia dopo 60 minuti.

Dopo somministrazione i.m. di 15 mg (pari ad acido levo-folinico 7,5 mg) il tempo di emivita come N5-formil-tetraidrofolico è di 45 minuti.

L'escrezione segue prevalentemente la via renale.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza

Per os la DL₅₀ è superiore a 7000 mg/kg nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

SANIFOLIN compresse

Cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, magnesio stearato.

SANIFOLIN polvere per soluzione iniettabile

Metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, sodio cloruro.

6.2 Incompatibilità

Fluorouracile

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato nella stessa iniezione o infusione del 5-fluorouracile perché si può formare un precipitato. Se i due medicinali vengono somministrati in sequenza attraverso la stessa linea infusionale, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%)

6.3 Periodo di validità

36 mesi per entrambe le forme farmaceutiche, in confezionamento integro e correttamente conservato.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna

6.5 Natura e contenuto della confezione

SANIFOLIN compresse

Astuccio da 10 compresse in blister Al/PVCD termosaldato.

SANIFOLIN polvere per soluzione iniettabile

Astuccio con 1 flacone di vetro neutro tipo III, chiuso con tappo di gomma farmaceutica perforabile e ghiera d'alluminio.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e per lo smaltimento

SANIFOLIN compresse

Da inghiottire tal quale con l'aiuto di acqua

SANIFOLIN polvere per soluzione iniettabile

La polvere contenuta deve essere solubilizzata, nelle più rigorose norme di asepsi con 5 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili (ogni ml contiene acido folinico 10 mg pari ad acido levo-folinico 5 mg); per l'infusione utilizzare soluzione fisiologica.

La soluzione così ottenuta può essere conservata per 12 ore al massimo ad una temperatura non superiore ad 8°C.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FAR.G.IM. S.p.A.

Via Cervignano, 29 - 95129 Catania

8. NUMERO DI AIC

SANIFOLIN compresse AIC 027683010.

SANIFOLIN polvere per soluzione iniettabile AIC 027683046.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09.03.1991/06.2010

10. DATA DELLA REVISIONE PARZIALE DEL TESTO