

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PREFOLIC 15 mg compresse gastroresistenti

PREFOLIC 15 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

PREFOLIC 50 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

PREFOLIC 15 mg compresse gastroresistenti

•

Una compressa gastroresistente contiene:

Principio attivo:

N⁵-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato 19,18 mg pari ad acido 15 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio

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

• **PREFOLIC 15 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo:

N⁵-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato 19,18 mg pari ad acido 15 mg

Eccipienti con effetti noti: metile p-idrossibenzoato.

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

• **PREFOLIC 50 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo:

N⁵-metiltetraidrofolato di calcio pentaidrato 63,93 mg pari ad acido 50 mg

Eccipienti con effetti noti: metile p-idrossibenzoato.

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

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse gastroresistenti

Flaconcini di polvere + fiale di solvente

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

In tutte le forme da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotto assorbimento, insufficiente apporto dietetico.

Nella terapia antidotica di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti collaterali indotti da aminopterin e da metotrexate.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Dopo somministrazione orale di PREFOLIC si ottiene un picco ematico a 2-3 ore che decade poi lentamente nel tempo.

La posologia media di PREFOLIC sia per via orale che per via parenterale intramuscolare o endovenosa può essere indicata in 15 mg al dì o a giorni alterni secondo prescrizione medica.

Il trattamento con PREFOLIC deve essere prolungato fino a completa remissione dei sintomi della carenza folica e ricostituzione del patrimonio endogeno. In casi eccezionali o nell'impiego del PREFOLIC per l'antidotismo dei farmaci citotossici antifolici (ad esempio nel caso di somministrazione di metotrexate ad alta dose), la posologia può comportare l'uso di dosi più elevate, somministrate ad intervalli di poche ore: 15 mg per os ogni 6-8 ore oppure 50-100 mg per endovena ogni 3-8 ore per qualche giorno in base ai parametri del "rescue".

Le compresse sono gastroresistenti, liberano cioè il principio attivo nell'intestino prossimale; esse non vanno masticate, ma debbono essere deglutite intere, preferibilmente al mattino.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota verso i componenti.

Per le somministrazioni endovenose: trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Nel caso si faccia ricorso alla somministrazione endovenosa si raccomanda di praticare l'iniezione lentamente. In presenza di anemia perniziosa è buona norma associare al PREFOLIC anche la vitamina B₁₂ per prevenire le complicazioni neurologiche della malattia.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Prefolic polvere e solvente per soluzione iniettabile contiene:

- Metile p-idrossibenzoato (parabeni) che può causare reazioni allergiche (anche ritardate) e, eccezionalmente, broncospasmo
- meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Prefolic compresse gastroresistenti contiene:

- lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nei soggetti epilettici i farmaci anticonvulsivanti possono provocare un abbassamento della folatemia; la somministrazione di PREFOLIC, pur controbilanciando tale effetto, può aumentare la frequenza degli accessi.

Per le somministrazioni endovenose: come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere paragrafo 4.8).

In pazienti di età superiori ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Prefolic attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

In caso di utilizzo della stessa linea per somministrazioni sequenziali, la linea deve essere lavata con un liquido compatibile tra le infusioni.

4.6 Gravidanza e allattamento

Trattasi di composto vitaminico, normale componente del nostro organismo, privo di effetti sulla madre e sul feto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Non interferisce sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso del prodotto sono possibili manifestazioni di ipersensibilizzazione (febbre, orticaria, ipotensione arteriosa, tachicardia, broncospasmo, shock anafilattico).

Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone (per le somministrazioni endovenose)

Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età <28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. La presenza di precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone è stata rilevata post-mortem nei polmoni e nei reni. L'elevato rischio di precipitazione nei neonati è una conseguenza del loro basso volume ematico e della maggiore emivita di ceftriaxone rispetto agli adulti (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es. ≥ 80 mg/kg/die) o con dosi totali superiori ai 10 grammi e che presentavano altri fattori di rischio (es. restrizione di fluidi, pazienti costretti a letto). Il rischio di formazione di precipitato aumenta nei pazienti immobilizzati o disidratati. Questo evento può essere sintomatico o asintomatico, può causare insufficienza renale e anuria ed è reversibile con l'interruzione della somministrazione.

È stata osservata precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone nella colecisti, principalmente in pazienti trattati con dosi superiori alla dose standard raccomandata. Nei bambini, studi prospettici hanno dimostrato un'incidenza variabile di precipitazione con somministrazione per via endovenosa; in alcuni studi l'incidenza è risultata superiore al 30%. Tale incidenza sembra essere inferiore somministrando le infusioni lentamente (20-30 minuti). Questo effetto è generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione.

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

Non sono noti fino ad ora casi clinici di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

N⁵-metiltetraidrofolato di calcio (5-MTHF), molecola fisiologica di natura vitaminica, è un principio attivo che interviene negli organismi animali in una serie di reazioni importanti, dal punto di vista biochimico-metabolico, finalizzate a realizzare il trasferimento dell'unità monocarboniosa. Tra queste reazioni vanno in particolare ricordate le seguenti:

- a. la sintesi delle purine e del timidilato, tappa indispensabile per la biosintesi degli acidi nucleici;

- b. la sintesi ex-novo dei metili labili a partire da serina, glicina, istidina, formiato;
- c. la sintesi della metionina a partire dall'omocisteina, reazione che richiede la presenza della vitamina B₁₂ come cofattore e che pertanto rappresenta il punto di interazione tra folati e cobalamina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per le sue caratteristiche di molecola fisiologica il 5-MTHF viene utilizzato dall'organismo come tale, senza cioè subire ulteriori processi di biotrasformazione. Esso costituisce la forma fisiologica di trasporto dell'acido folico nel plasma, dove rappresenta la quasi totalità dei folati circolanti. E' prontamente assorbito dal tratto digestivo e, quindi, si distribuisce a tutti i tessuti compreso il SNC; esso è infatti captato dai plessi corioidi nel liquido cefalorachidiano ove la sua concentrazione è pari a tre volte quella del sangue.

Il t_{1/2} del 5-MTHF per via endovenosa è di circa 2 ore, per via orale di circa 2-3 ore. Viene eliminato per via renale ed intestinale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

PREFOLIC 15 compresse gastroresistenti

Amido di mais, lattosio, magnesio stearato, polietilenglicole 6000, polimetacrilati, polisorbato 80, simeticone, sodio idrossido, talco.

- **PREFOLIC 15 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Acido citrico, glutatione, mannitolo, metile p-idrossibenzoato, sodio idrossido. Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

- **PREFOLIC 50 mg/3 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Acido citrico, glutatione, mannitolo, metile p-idrossibenzoato, sodio idrossido. Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non va addizionato a soluzioni contenenti bicarbonato.

I sali di calcio possono formare complessi con molti farmaci e ciò può determinare la formazione di precipitati. Incompatibilità fisica è stata riportata con ceftriaxone (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 4.8).

6.3 Validità

PREFOLIC 15 compresse gastroresistenti: 36 mesi

- **PREFOLIC 15 mg/ 3 ml e PREFOLIC 50 mg/3 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile:** 30 mesi

Il prodotto ricostituito rimane stabile per 10 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere al riparo dalla luce e conservare le compresse a una temperatura inferiore ai 30°C.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Astuccio contenente 30 compresse gastroresistenti da 15 mg in blisters (alluminio-politene)

– Astuccio contenente 5 flaconcini di vetro scuro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera metallica in alluminio) da 15 mg + 5 fiale di vetro contenenti 3 ml di solvente

Astuccio contenente 6 flaconcini di vetro scuro a chiusura ermetica (tappo di gomma e ghiera metallica in alluminio) da 50 mg + 6 fiale di vetro contenenti 3 ml di solvente

6.6 Istruzioni per l'uso

Modalità di apertura della fiala di solvente:

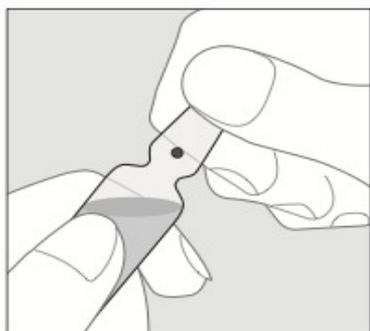


Figura 1

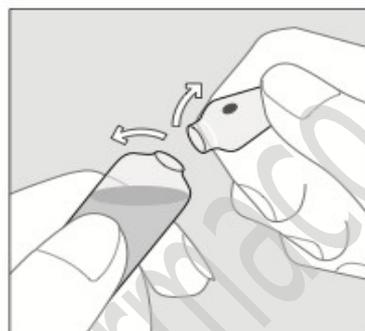


Figura 2

- posizionare la fiala come indicato nella figura 1;
- esercitare una pressione con il pollice posto sopra il **punto colorato** come indicato nella figura 2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZAMBON ITALIA s.r.l. - Via Lillo del Duca, 10 – 20091 Bresso (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- 30 compresse gastroresistenti da 15 mg - A.I.C.: n. 024703124
- 5 flaconcini di polvere da 15 mg + 5 fiale di solvente da 3 ml - A.I.C.: n. 024703098
- 6 flaconcini di polvere da 50 mg + 6 fiale di solvente da 3 ml - A.I.C.: n. 024703112

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

- 30 compresse gastroresistenti da 15 mg : 20.07.1989
- 5 flaconcini di polvere da 15 mg + 5 fiale di solvente da 3 ml : 30.04.1982
- 6 flaconcini di polvere da 50 mg + 6 fiale di solvente da 3 ml : 21.02.1985

Rinnovo autorizzazione: 01.06.2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO