

LEDERFOLIN 7,5 mg Compresse
LEDERFOLIN 2,5 mg granulato per soluzione orale

LEDERFOLIN 25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Calcio levo-folinato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Sostanza disintossicante per trattamenti citostatici.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il LEDERFOLIN trova utilità, come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti collaterali indotti da Aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) o da Methotrexate (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

Il LEDERFOLIN trova inoltre indicazione in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione, insufficiente apporto dietetico di folati.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

La terapia con Lederfolin è controindicata nei seguenti casi:

- Trattamento dell'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12, se non in associazione alla medesima.

Per l'utilizzo del calcio levo-folinato con il metotrexate o il 5-fluorouracile durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo Gravidanza e allattamento.

PRECAUZIONI PER L'USO

Il Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale (vedere oltre paragrafo "Calcio levo-folinato/methotrexate").

Il calcio levo-folinato deve essere usato in associazione con il Methotrexate solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il trattamento del cancro.

Molti prodotti medicinali citotossici-inibitori diretti o indiretti della sintesi del DNA portano alla macrocitosi (idrossicarbamide, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Tale macrocitosi non deve essere trattata con acido folinico.

In pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide c'è il rischio di aumentare la frequenza delle crisi epilettiche a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci anti-epilettici. E' raccomandato il monitoraggio clinico, possibilmente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e, se necessario, l'adeguamento del dosaggio del farmaco anti-epilettico durante la somministrazione di calcio levo-folinato e dopo la sua interruzione (vedere anche "Interazioni").

Il trattamento con calcio levo-folinato può "mascherare" l'anemia perniciosa ed altre anemie megaloblastiche che derivano dalla carenza di vitamina B12. Il LEDERFOLIN è una terapia impropria dell'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche conseguenti a carenza di Vit. B12; può verificarsi, infatti, remissione ematologica mentre le manifestazioni neurologiche restano progressive. La terapia va pertanto condotta sotto controllo ematologico.

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

La somministrazione del farmaco deve essere eseguita con attenzione in modo da evitare pericolo di reazioni allergiche od effetti collaterali.

Calcio levo-folinato/methotrexate

Il Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale. E' stata riportata morte con la somministrazione intratecale di calcio levo-folinato, a seguito di sovradosaggio intratecale di Methotrexate.

Per specifici dettagli sulla riduzione della tossicità del methotrexate vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di methotrexate.

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come il methotrexate, deve essere trattato come emergenza medica. Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di methotrexate ed il "rescue" con calcio levo-folinato, minore è l'efficacia del calcio levo-folinato nel contrastare la tossicità.

Il calcio levo-folinato non ha alcun effetto sulla tossicità non ematologica del methotrexate come la nefrotossicità generata dalla precipitazione del methotrexate e/o del suo metabolita nel rene. I pazienti in cui si osserva un ritardo dell'eliminazione precoce del methotrexate, hanno più probabilità di sviluppare insufficienza renale reversibile e tutte le tossicità associate al methotrexate (vedere scheda tecnica del methotrexate). La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da methotrexate è potenzialmente associata con il ritardo dell'escrezione di methotrexate e può aumentare la necessità di dosi maggiori o di un uso più prolungato di calcio levo-folinato.

La possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con il methotrexate (p.es. farmaci che possono interferire con l'eliminazione del methotrexate o con il legame all'albumina sierica) deve essere sempre considerata quando si osservano anomalie di laboratorio o tossicità cliniche.

Dosi eccessive di calcio levo-folinato devono essere evitate dal momento che esse possono danneggiare l'attività antitumorale di methotrexate, specialmente nei tumori dell'SNC in cui il calcio levo-folinato si accumula dopo cicli ripetuti.

La resistenza al methotrexate come risultato di un ridotto trasporto di membrana, implica anche la resistenza al "rescue" con acido levo-folinico poiché entrambi i farmaci condividono lo stesso sistema di trasporto.

Test di laboratorio

Terapia con methotrexate/calcio levo-folinato

Livelli di creatinina sierica e livelli sierici di methotrexate: almeno una volta al giorno.

pH delle urine: in casi di sovradosaggio da methotrexate o di ritardata escrezione, monitorare in maniera appropriata per assicurare il mantenimento di un pH $\geq 7,0$.

INTERAZIONI

Informare il medico se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica

Note interazioni del calcio levo-folinato con le fluoropirimidine, il metotressato, ed altri anti-folici. Quando il calcio levo-folinato è somministrato assieme ad antagonisti dell'acido folico (come cotrimoxazolo, pirimetamina) l'efficacia degli antagonisti dell'acido folico può risultare sia ridotta che completamente neutralizzata.

Il calcio levo-folinato può diminuire gli effetti di sostanze antiepilettiche: fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimide e può aumentare la frequenza di crisi epilettiche (una diminuzione dei livelli plasmatici dei farmaci anticonvulsivanti induttori enzimatici può essere osservata a causa dell'aumentato metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere anche Precauzioni per l'uso e Effetti Indesiderati).

Incompatibilità

Incompatibilità è stata riportata tra le forme iniettabili di calcio levo-folinato e le forme iniettabili di droperidol, foscarnet e methotrexate.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml, con calcio levo-folinato 5 mg /0,5 ml, precipitazione immediata in miscela diretta in siringa per 5 minuti a 25°C seguita da 8 minuti di centrifugazione.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml, con calcio levo -folinato 10 mg /0,5 ml, precipitazione immediata quando le due sostanze sono state iniettate in maniera sequenziale in un sito a Y senza scaricare il braccio laterale della Y tra le iniezioni.

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml con calcio levo-folinato 20 mg/ml: riferita formazione di una soluzione gialla opalescente.

AVVERTENZE SPECIALI

Convulsioni e/o sincope sono stati riportati raramente in pazienti portatori di tumore in trattamento con calcio levo-folinato, di solito in associazione a fluoropirimidine, ed in particolare in pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale o in pazienti predisposti; tuttavia non è stata stabilita una correlazione diretta con questi episodi.

Le compresse contengono lattosio e il granulato per soluzione orale contiene saccarosio quindi in caso di accertata intolleranza agli zuccheri contattare il medico curante prima di assumere il medicinale. I soggetti con diabete non

dovrebbero assumere il granulato per soluzione orale ed i pazienti che seguono una dieta ipocalorica dovrebbero usare questo medicinale con cautela.

La soluzione iniettabile contiene para-idrossibenzoati che possono causare reazioni allergiche e in rari casi, broncospasmo.

Gravidanza ed allattamento

Bassi dosaggi ("7,5 mg compresse", "2,5 mg granulato per soluzione orale")

Le anemie in gravidanza conseguenti all'aumentato fabbisogno di folati possono essere migliorate o normalizzate con somministrazioni di acido levo-folinico.

Alti dosaggi ("25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso")

Non esistono studi adeguati e ben controllati condotti nelle donne durante la gravidanza o l'allattamento. Non sono stati condotti studi formali sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levo-folinato. Non ci sono indicazioni che l'acido folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza. Il calcio levo-folinato può essere escreto nel latte materno e deve essere somministrato solo quando i benefici del farmaco per la madre superano i possibili rischi per il feto. Il calcio levo-folinato può essere usato durante l'allattamento quando è ritenuto necessario in accordo alle indicazioni terapeutiche. Vedere anche controindicazioni.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non ci sono evidenze che il calcio levo-folinato abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Lederfolin:

LEDERFOLIN 2,5 mg granulato per soluzione orale e LEDERFOLIN 7,5 mg compresse contengono, rispettivamente, saccarosio e lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Il LEDERFOLIN può essere somministrato per via orale, per via endovenosa o per infusione.

Impiego del calcio levo-folinato (LEDERFOLIN) nell'ambito di protocolli particolari di chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotressato.

In base alle più recenti acquisizioni, per migliorare l'indice terapeutico del metotressato, viene utilizzato il LEDERFOLIN in un trattamento sequenziale antidotico (LEDERFOLIN "rescue").

Adottando schemi terapeutici che prevedono l'utilizzazione di metotressato ad alti dosaggi ed il LEDERFOLIN, è infatti possibile un miglior controllo delle forme tumorali, senza registrare, nel contempo, significativi incrementi di tossicità. Il protocollo terapeutico prevede l'impiego del LEDERFOLIN: per via endovenosa nella prima fase corrispondente all'antidotismo per competizione; per via orale (compresse) nella seconda fase in cui entra in gioco prevalentemente la componente biochimico-metabolica.

Al momento tuttavia non risultano definiti con certezza schemi posologici generali. Poiché il calcio levo-folinato è un antagonista del metotressato, la loro concomitante somministrazione può essere attuata solo quando, nei singoli casi, si è proceduto alla definizione di uno specifico protocollo terapeutico. A tale scopo è raccomandabile consultare la più recente letteratura in materia.

Antidoto in caso di superdosaggio di metotressato

Il Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale.

Il LEDERFOLIN (calcio levo-folinato), antidoto specifico del metotressato, consente di neutralizzare gli effetti tossici esercitati dall'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. Nel suo ruolo di antidoto, il LEDERFOLIN viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto da ottenere.

Nei casi di superdosaggio accidentale, per ottenere un effetto di competizione si consiglia LEDERFOLIN per infusione endovenosa (fino a 50 mg entro 12 ore); per ottenere un effetto biochimico-metabolico si consiglia LEDERFOLIN per endovenosa (5-6 mg ogni 6 ore per 4 dosi) o per via orale (7,5 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

Nei casi di effetti collaterali da dosi convenzionali di metotressato si consiglia il LEDERFOLIN per via endovenosa (5-6 mg ogni 6 ore per 4 dosi) o per via orale (7,5 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

Nei casi di somministrazione accidentale, il LEDERFOLIN deve essere somministrato in dosi adeguate a quelle del metotressato entro la prima ora; la somministrazione del LEDERFOLIN in tempi successivi risulta meno efficace.

Nella terapia delle anemie da carenza di folati.

Il trattamento si inizierà con la somministrazione di LEDERFOLIN per via orale (7,5 mg/die) continuando poi giornalmente con detta dose 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.

Ricostituzione e conservazione del Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

La sostanza liofilizzata può essere ricostituita con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili; per l'infusione utilizzare la soluzione fisiologica.

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

Dopo la ricostituzione e prima della somministrazione, il calcio levo-folinato deve essere ispezionato visivamente. La soluzione iniettabile per uso endovenoso o per infusione deve essere limpida e di colore giallastro. Se all'apparenza risulta torbida o particolata, la soluzione deve essere gettata via. La soluzione iniettabile per uso endovenoso o per infusione di calcio levo-folinato deve essere utilizzata per una sola volta. Ogni parte non utilizzata della soluzione deve essere smaltita in accordo alle leggi locali.

SOVRADOSAGGIO

Non sono state riferite sequele in pazienti che hanno assunto significativamente più calcio levo-folinato rispetto al dosaggio raccomandato.

Tuttavia, quantità eccessive di calcio levo-folinato possono annullare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

In caso si dovesse verificare un sovradosaggio della combinazione di 5-fluorouracile e calcio levo-folinato, devono essere seguite le istruzioni per il sovradosaggio per il 5-fluorouracile.

CONDOTTA DA SEGUIRE IN CASO DI OMISSIONE DI DOSI

In caso di omissione di dosi si consiglia di consultare il medico curante.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Lederfolin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza indeterminata: Reazioni allergiche, orticaria

Molto rari: reazioni anafilattoidi/anafilattiche (compreso lo shock)

Disturbi generali e del sito di somministrazione

Frequenza indeterminata: febbre e cheiliti.

Disturbi del sistema nervoso

Rari: convulsioni e/o sincopi.

Casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e di Necrolisi Tossica Epidermica (NTE), alcuni fatali, sono stati riportati in pazienti riceventi calcio levo-folinato in combinazione con altri agenti con un'associazione accertata a questi disturbi. Non si può escludere un ruolo aggiuntivo del calcio levo-folinato in questi casi.

Terapia combinata con 5- fluorouracile (relativa all'utilizzo di LEDERFOLIN 25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso)

In genere, il profilo di sicurezza dipende dal regime di 5-fluorouracile usato, a causa del potenziamento della tossicità indotta dal 5- fluorouracile

Disturbi dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea e vomito, diarrea

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza indeterminata: eritrodisestesia palmare-plantare

Disturbi epatobiliari

Frequenza indeterminata: iperammoniemia

Disturbi generali e del sito di somministrazione

Frequenza indeterminata: mucosite, compresa stomatite e cheiliti.

La somministrazione del prodotto può essere seguita anche da ipotensione arteriosa, tachicardia, broncospasmo.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Lederfolin dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

COMPOSIZIONE

LEDERFOLIN 7,5 mg Compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo: Calcio levo-folinato pentaidrato 9,53 mg equivalente ad acido levo-folinico 7,5 mg

Eccipienti: Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Sodio amido glicolato, silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

LEDERFOLIN 2,5 mg granulato per soluzione orale

Una bustina di granulato per soluzione orale contiene:

Principio attivo: Calcio levo-folinato pentaidrato 3,18 mg equivalente ad acido levo-folinico 2,5 mg.

Eccipienti: Saccarosio, Aroma di fragola.

LEDERFOLIN 25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo: Calcio levo-folinato pentaidrato 31,77 mg equivalente ad acido levo-folinico 25 mg.

Eccipienti: Mannitolo, Sodio idrossido e/o acido cloridrico.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse da 7,5 mg

20 bustine di granulato per soluzione orale da 2,5 mg

30 bustine di granulato per soluzione orale da 2,5 mg

1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso da 25 mg

Contenuto in peso: vedere "Composizione".

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

WYETH LEDERLE S.p.A. - Via Nettunense n. 90 - 04011 APRILIA (LT)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Bustine di granulato per soluzione orale

Prodotto e controllato da:

Wyeth Lederle S.p.A. - Via Nettunense, 90 - Aprilia (LT)

Flaconcino di polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Prodotto e controllato da:

Wyeth Lederle S.p.A. - Via F. Gorgone n. 6 - Z.na Ind.le Catania

o

Wyeth Farma S.A. - San Sebastián de Los Reyes – Madrid - Spagna

Comprese

Prodotto e controllato da:

Wyeth Lederle S.p.A. - Via F. Gorgone n. 6 - Z.na Ind.le Catania

o

Wyeth Farma S.A. - San Sebastián de Los Reyes - Madrid - Spagna

ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO: Gennaio 2008