

LEDERFOLIN 100 mg Polvere per soluzione per infusione
LEDERFOLIN 175 mg Polvere per soluzione per infusione

Calcio levo-folinato

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Sostanza disintossicante per trattamenti citostatici

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

L'uso del calcio levo-folinato in oncologia trova indicazione elettiva in associazione alle fluoropirimidine nel trattamento del carcinoma del colon retto metastatico con intento palliativo, nel trattamento precauzionale (adiuvante) del carcinoma colon-rettale operato radicalmente e nel "rescue" (salvataggio) da alte dosi di metotressato o di altri farmaci analoghi.

CONTROINDICAZIONI

La terapia con Lederfolin è controindicata nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anemia perniciosa o altre anemie dovute a carenza di vitamina B12.

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

LEDERFOLIN 100 mg polvere per soluzione per infusione e LEDERFOLIN 175 mg polvere per soluzione per infusione devono essere somministrati esclusivamente per via endovenosa.

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

Generali

Il calcio levo-folinato deve essere usato con il methotrexate o 5-fluorouracile solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il cancro.

Il trattamento con calcio levo-folinato può mascherare l'anemia perniciosa ed altre anemie dovute a carenza di vitamina B12.

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").

Calcio levo-folinato/5-fluorouracile

Il calcio levo-folinato può potenziare il rischio di tossicità del 5-fluorouracile, particolarmente in pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono dipendere dal dosaggio impiegato. Quando il calcio levo-folinato ed il 5-fluorouracile sono usati in combinazione, il dosaggio di 5-fluorouracile deve essere ridotto maggiormente in caso di tossicità rispetto a quando il 5-fluorouracile viene usato da solo.

Il trattamento combinato con 5-fluorouracile/calcio levo-folinato non deve essere iniziato né continuato in pazienti con sintomi di tossicità gastrointestinale, indipendentemente dalla gravità, fino a che tutti questi sintomi siano completamente scomparsi.

Poiché la diarrea potrebbe essere un segno di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere attentamente monitorizzati fino a che i sintomi sono scomparsi completamente, dal momento che si può verificare un rapido deterioramento clinico che porta a morte. Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre la dose di 5-FU fino a che i sintomi non siano completamente scomparsi. Specialmente pazienti anziani e pazienti con un basso rendimento fisico causato dalla malattia sono inclini a questo tipo di tossicità. Pertanto, deve essere prestata particolare attenzione quando si trattano tali pazienti.

In pazienti anziani o in pazienti che si sono sottoposti a radioterapia preliminare, è raccomandato iniziare con un dosaggio ridotto di 5-fluorouracile.

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato con 5-fluorouracile nella stessa infusione.

I livelli di calcio devono essere monitorizzati nei pazienti che ricevono il trattamento combinato 5-fluorouracile/calcio levo-folinato e un supplemento di calcio deve essere fornito se i livelli di calcio sono bassi.

Terapia con 5-FU/calcio levo-folinato

Un emocromo completo con la conta differenziale dei leucociti e piastrine deve essere effettuato prima di ciascun trattamento e settimanalmente durante i primi due cicli; in tutti i cicli seguenti l'emocromo completo deve essere effettuato al tempo del nadir atteso dei leucociti.

Test degli elettroliti e della funzionalità epatica: prima di ciascun trattamento per i primi 3 cicli e successivamente un ciclo sì ed uno no.

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 Foglio Illustrativo di methotrexate.

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.

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.

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.

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.

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, fluorouracile, 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.

Fluorouracile

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato nella stessa infusione del 5-fluorouracile perché si può formare un precipitato.

E' stato dimostrato che il fluorouracile 50mg/ml con calcio levo-folinato 20 mg/ml, con o senza destrosio 5% in acqua, sono incompatibili quando mescolati in diverse quantità e conservati a 4°C, 23°C o 32°C in contenitori di polivinilcloruro.

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.

L'insorgenza di effetti indesiderati conseguenti al potenziamento dell'attività delle fluoropirimidine da parte del calcio levo-folinato richiede la pronta adozione delle necessarie contromisure terapeutiche.

Gravidanza ed allattamento

Pur non essendo controindicato l'impiego del calcio levo-folinato in gravidanza ed allattamento, queste condizioni pregiudicano l'impiego e la somministrazione di protocolli chemioterapici.

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. L'uso del 5-fluorouracile è generalmente controindicato durante la gravidanza e durante l'allattamento; questo vale anche per l'uso combinato di calcio levo-folinato e 5-fluorouracile.

Vedere anche il Foglio Illustrativo di specialità medicinali contenenti antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

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.

Il calcio levo-folinato in combinazione con il 5-FU deve essere dato a donne che allattano solo se i benefici superano i rischi. Vedere anche Controindicazioni.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

Nel trattamento del carcinoma del colon-retto, in associazione con le fluoropirimidine, il dosaggio del calcio levo-folinato viene determinato in funzione dei protocolli chemioterapici adottati.

Le posologie più frequentemente utilizzate in associazione al 5-fluorouracile sono 100 mg/m²/die per 5 giorni consecutivi in infusione lenta (10 min.) ogni 4 settimane o 250 mg/m²/settimana per 6 settimane seguite da 2 di intervallo.

Nel "rescue" ad alte dosi di metotressato il calcio levo-folinato è efficace nella prevenzione della mielosoppressione alle dosi di 100 mg/m² per livelli sierici di metotressato di 10⁻⁶ M. Le dosi possono essere proporzionalmente aumentate per livelli ematici di antiblastico più elevato.

Modo e via di somministrazione

Nella somministrazione per via endovenosa, non devono essere iniettati più di 80 mg di calcio levo-folinato per minuto a causa del contenuto in calcio della soluzione. Il Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale.

Non si ritiene necessario indicare particolari raccomandazioni durante la preparazione della soluzione in quanto il calcio levo-folinato è sprovvisto di attività citotossica intrinseca.

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione:

Diluire il contenuto del flaconcino in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione:

Diluire il contenuto del flaconcino in 15-20 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Le soluzioni così ottenute sono compatibili con soluzione glucosata e con soluzione fisiologica.

Dopo la ricostituzione e prima della somministrazione, il calcio levo-folinato deve essere ispezionato visivamente. La soluzione per infusione deve essere limpida e di colore giallastro. Se all'apparenza risulta torbida o particolata, la soluzione deve essere gettata via. La soluzione per infusione di calcio levo-folinato è intesa solo per uso singolo. 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.

COSA FARE SE AVETE DIMENTICATO DI PRENDERE UNA O PIU' DOSI

Vista la patologia in cui trova indicazione il prodotto, lo stesso va somministrato su indicazione e sotto lo stretto controllo medico.

EFFETTI INDESIDERATI

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

Entrambe le indicazioni terapeutiche:

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

Disturbi del sistema nervoso

Rari: crisi epilettiche e/o sincope

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

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.

Esiti fatali si sono verificati come risultato di tossicità gastrointestinale (principalmente mucosite e diarrea) e mielosoppressione. In pazienti con diarrea può verificarsi un rapido deterioramento clinico che porta a morte.

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

L'insorgenza di effetti indesiderati (fra i più comuni: diarrea, mucosite, leucopenia) conseguenti al potenziamento dell'attività delle fluoropirimidine da parte del calcio levo-folinato richiede la pronta adozione delle necessarie contromisure terapeutiche.

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.

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Ricostituzione e conservazione:

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione:

La sostanza liofilizzata può essere ricostituita con 10 ml di acqua sterile per preparazione iniettabili.

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione:

La sostanza liofilizzata può essere ricostituita con 15-20 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili.

Le soluzioni così ottenute possono essere conservate per 12 ore al massimo ad una temperatura non superiore ad 8°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione:

Un flacone contiene: *Principio attivo:*

Calcio levo-folinato pentaidrato 127,08 mg equivalente ad acido levo-folinico 100 mg

Eccipienti: Mannitolo, Acido cloridrico/Sodio idrossido q.b. a pH 8.0-8.2

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione:

Un flacone contiene: *Principio attivo:*

Calcio levo-folinato pentaidrato 222,39 mg equivalente ad acido levo-folinico 175 mg

Eccipienti: Mannitolo, Acido cloridrico/Sodio idrossido q.b. a pH 8.0-8.2

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione in confezione da 1 flaconcino.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Wyeth Lederle S.p.A. - Via Nettunense n.90 - 04011 APRILIA (LT)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Officina di produzione:

Wyeth Lederle S.p.A. - Via F. Gorgone, 6 - Z.na Ind.le - 95030 CATANIA

Wyeth Farma S.A. - Ctra Burgos Km 23 - Madrid - Spagna

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