

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Lederfolin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lederfolin
3. Come prendere Lederfolin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lederfolin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Lederfolin e a cosa serve

Lederfolin contiene il principio attivo calcio levo-folinato, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici". Il calcio levo-folinato deriva dall'acido folico ed è indispensabile per la sintesi del DNA, una sostanza organica contenente tutte le informazioni genetiche necessarie per il funzionamento delle cellule.

Lederfolin è utilizzato:

- come antidoto contro i medicinali che impediscono l'azione dell'acido folico e per combattere gli effetti collaterali di due medicinali antitumorali: aminopterin e metotressato.
- per trattare le anemie da carenza di folati.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lederfolin

Non prenda Lederfolin:

- se è allergico al calcio levo-folinato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un'anemia dovuta a carenza di vitamina B12. Il Lederfolin non deve essere utilizzato per questo tipo di anemia perché può provocare un apparente miglioramento della malattia, nascondendo la progressione dei danni a carico del sistema nervoso centrale.

Se il paziente è un neonato (≤ 28 giorni di età) Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso (o altre soluzioni contenenti calcio) non deve essere somministrato in contemporanea con ceftriaxone (un antibiotico), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. C'è il rischio fatale di formazioni di particelle nel flusso sanguigno del neonato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lederfolin Utilizzi questo medicinale in associazione al metotressato (un medicinale antitumorale) solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di farmaci per il trattamento dei tumori.

Questo medicinale non deve essere somministrato mediante iniezione nella regione lombare della colonna vertebrale (somministrazione intratecale). La somministrazione intratecale di Lederfolin, eseguita per contrastare una dose eccessiva intratecale di metotressato, può provocare il decesso.

Si rivolga al medico **prima** di prendere Lederfolin se pensa che una delle seguenti condizioni la riguardi:

- sta seguendo un trattamento contro un tumore con uno dei seguenti medicinali: idrossicarbamide, citarabina, mercaptopurina, tioguanina. Questi medicinali possono provocare nel sangue la formazione di globuli rossi con un diametro più grande del normale (una condizione nota come "macrocitosi"). Questa condizione non deve essere trattata con Lederfolin;
- soffre di epilessia e sta seguendo un trattamento con uno dei seguenti medicinali: fenobarbital, fenitoina, primidone, succinimide. L'associazione con Lederfolin può provocare un aumento della frequenza delle crisi epilettiche. Il medico la sottoporrà a frequenti controlli e potrebbe modificare il dosaggio del medicinale contro l'epilessia durante l'assunzione e dopo l'interruzione di Lederfolin (vedere paragrafo Altri medicinali e Lederfolin);
- è in trattamento per un tumore con uno dei medicinali che appartengono alla categoria chiamata fluoropirimidine, soprattutto se il tumore si è diffuso al sistema nervoso centrale. Il trattamento con Lederfolin insieme a questi medicinali può provocare, anche se raramente, convulsioni e sincope (vedere paragrafo Altri medicinali e Lederfolin);
- è stato trattato con dosi eccessive di medicinali antitumorali che impediscono l'azione disintossicante dell'acido folico. Lederfolin deve essere utilizzato entro 1 ora dalla somministrazione degli antitumorali, perché dopo un periodo di 4 ore questo medicinale è inefficace;
- ha il diabete o sta seguendo una dieta ipocalorica. Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale deve essere usato con cautela perché contiene saccarosio, un tipo di zucchero.

Esami di laboratorio

Se la sua condizione richiede un trattamento con Lederfolin in associazione a metotressato, il medico potrebbe ritenere necessario sottoporla a frequenti esami del sangue e delle urine.

Altri medicinali e Lederfolin

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Lederfolin può ridurre l'efficacia dei seguenti medicinali:

- medicinali come metotressato, cotrimossazolo e pirimetamina. Il calcio levo-folinato, il principio attivo di Lederfolin, può ridurre l'efficacia di questi medicinali fino a neutralizzarli completamente (vedere paragrafo Se prende più Lederfolin di quanto deve);
- medicinali per il trattamento dell'epilessia come fenobarbital, primidone, fenitoina, succinimide. Il calcio levo-folinato può diminuire l'efficacia di questi medicinali, con conseguente aumento della frequenza di crisi epilettiche.

Lederfolin può aumentare alcuni effetti indesiderati causati dal trattamento dei seguenti medicinali:

- medicinali appartenenti a una categoria chiamata fluoropirimidine (vedere paragrafo Avvertenze e precauzioni).
- 5- fluorouracile non deve essere mescolato con Lederfolin nella stessa iniezione o infusione endovenosa.

Informi il medico se sta assumendo il seguente medicinale a causa del rischio di formazione di particelle se somministrato insieme a Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

- ceftriaxone (un antibiotico) a causa del rischio di formazione di particelle.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Durante la gravidanza può manifestare un aumento del fabbisogno di folati (anemie da carenza di folati), sostanze generalmente assimilabili con il cibo. La somministrazione di bassi dosaggi di calcio levo-folinato, il principio attivo di Lederfolin, può reintegrare le quantità mancanti di folati, con miglioramento o scomparsa di questo tipo di anemie.

Non ci sono informazioni che la somministrazione di alti dosaggi di calcio levo-folinato sia dannosa in gravidanza.

Il medico le consiglierà la dose più adatta a lei e alla sua condizione.

Allattamento

Il calcio levo-folinato passa nel latte materno. Poiché non se ne conosce l'effetto sul bambino, chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale durante l'allattamento al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Lederfolin alteri la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Se ha dubbi si rivolga al medico.

Lederfolin 7,5 mg compresse contiene lattosio.

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale (vedere anche paragrafo Avvertenze e precauzioni).

Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale contiene saccarosio.

Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale (vedere anche paragrafo Avvertenze e precauzioni).

3. Come prendere Lederfolin

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Lederfolin 7,5 mg compresse e Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale è somministrato per via orale. Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile può essere somministrato in una vena in modo rapido (via endovenosa) o lento (infusione). Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile sarà preparato da un medico, un farmacista o un infermiere e non sarà miscelato, né le sarà somministrato contemporaneamente a iniezioni contenenti ceftriaxone. Quando Lederfolin viene somministrato per via endovenosa, è importante che non siano somministrati più di 80 mg di principio attivo al minuto a causa della presenza di calcio. Questo medicinale non deve essere somministrato per via intratecale (vedere anche paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni).

- **Impiego in associazione ad altri medicinali antitumorali**

Lederfolin può essere utilizzato in associazione a medicinali antitumorali come il metotressato per ridurre gli effetti collaterali. Il medico deciderà la quantità di medicinale più adatta a lei in base alle sue condizioni e agli altri medicinali che sta assumendo. La dose iniziale raccomandata è 5-6 mg ogni 6 ore per via endovenosa per 4 volte. Successivamente si raccomanda una dose di 7,5 mg ogni 6 ore per via orale per 4 volte.

Lederfolin può essere utilizzato anche come antidoto nel caso in cui lei abbia ricevuto una dose eccessiva di metotressato. In questo caso Lederfolin sarà somministrato per via endovenosa. La dose raccomandata è pari o superiore alla dose di metotressato che le è stata somministrata, ma non deve essere superiore a 50 mg in 12 ore. È importante che Lederfolin sia somministrato entro 1 ora dall'assunzione di una quantità eccessiva di metotressato per avere il massimo effetto.

- **Trattamento delle anemie da carenza di folati**

La dose iniziale raccomandata è 7,5 mg al giorno per via orale, per 10-15 giorni.

In caso di miglioramento il medico potrà decidere di dimezzare la dose fino a scomparsa dell'anemia e dei suoi sintomi.

Se prende più Lederfolin di quanto deve

Se prende più Lederfolin rispetto a quanto raccomandato, contatti immediatamente il medico. Non sono noti effetti collaterali in soggetti che hanno assunto dosi molto più elevate di calcio levo-folinato rispetto a quanto raccomandato.

Dosi eccessive di calcio levo-folinato possono ridurre l'efficacia di alcuni medicinali antitumorali fino a neutralizzarli completamente (vedere il paragrafo Altri medicinali e Lederfolin).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

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

Si rivolga **immediatamente** al medico se manifesta i seguenti effetti indesiderati perché possono essere **gravi** e il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Lederfolin:

- sindrome di Stevens-Johnson, una grave reazione acuta da ipersensibilità della pelle e delle mucose in varie zone del corpo, con formazione di aree di necrosi e sfaldamento. Questa reazione può essere a volte fatale;
- Necrolisi Epidermica Tossica, una grave reazione acuta da ipersensibilità, con necrosi quasi totale della pelle e delle mucose. Questa reazione può essere fatale;
- **Molto rari** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000): grave reazione allergica (shock anafilattico) – può manifestare prurito improvviso (orticaria), gonfiore delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o della gola (che può causare difficoltà nella deglutizione o respirazione), e può sentire che sta per svenire. Questo è un effetto indesiderato grave. Potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- febbre

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- un aumento delle convulsioni (crisi) in pazienti con epilessia
- perdita di coscienza improvvisa e transitoria (sincope)
- depressione
- agitazione
- problemi con l'apparato gastrointestinale
- difficoltà a dormire (insonnia)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- infiammazione della cute delle labbra che si manifesta con taglietti, gonfiori e piccole ulcerazioni che partono dagli angoli o dal bordo e si estendono sulle labbra (cheilite)
- problemi renali causati da depositi di calcio-ceftriaxone. Potrebbe insorgere del dolore quando si urina, oppure potrebbe ridursi la quantità di urina prodotta.

Se riceve calcio levo-folinato in combinazione con un medicinale antitumorale contenente fluoro pirimide, è più probabile che manifesti i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati in seguito all'utilizzo di Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile insieme al medicinale antitumorale 5-fluorouracile.

I seguenti effetti indesiderati dipendono dal dosaggio usato del medicinale 5-fluorouracile.

Si rivolga **immediatamente** al medico se manifesta i seguenti effetti indesiderati perché possono essere **gravi** (a volte fatali) e il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Lederfolin:

- gravi problemi allo stomaco e all'intestino, che si possono manifestare anche con infiammazione delle mucose e con diarrea;

- **Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10): riduzione della produzione delle cellule del sangue quali globuli rossi (anemie), globuli bianchi (maggiore sensibilità alle infezioni) e piastrine (sanguinamenti) da parte del midollo osseo (mielosoppressione) (comprese condizioni casi fatali)
- **Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10): infiammazione delle mucose dell'intestino e della bocca (stomatite) (si sono verificati decessi)
- **Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10): infiammazione della cute delle labbra che si manifesta con taglietti, gonfiori e piccole ulcerazioni che partono dagli angoli o dal bordo e si estendono sulle labbra (chelite).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- nausea
- vomito
- diarrea grave
- disidratazione che può essere provocata da diarrea

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- arrossamento e rigonfiamento del palmo delle mani e della pianta dei piedi che può causare desquamazione (sindrome mano-piede)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- eccessivo contenuto di ammoniaca nel sangue (iperammoniemia)

Altri effetti indesiderati:

- eccessivo abbassamento della pressione arteriosa (ipotensione)
- eccessiva accelerazione del battito del cuore (tachicardia)
- restringimento dei bronchi con difficoltà a respirare (broncospasmo)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [//www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lederfolin

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul blister e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Lederfolin 7,5 mg compresse

conservare a temperatura inferiore a 25°C

Tenere il blister nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata entro 12 ore e conservata in frigorifero (2°C – 8°C).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lederfolin

Il principio attivo è il calcio levo-folinato pentaidrato.

Ogni compressa di Lederfolin 7,5 mg contiene 9,53 mg di calcio levo-folinato pentaidrato, equivalente a 7,5 mg di acido levo-folinico.

Gli altri componenti sono: **lattosio monoidrato**, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

Ogni bustina di Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale contiene 3,18 mg di calcio levo-folinato pentaidrato, equivalente a 2,5 mg di acido levo-folinico.

Gli altri componenti sono: **saccarosio**, aroma fragola.

Ogni flaconcino di Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile contiene 31,77 mg di calcio levo-folinato pentaidrato, equivalente a 25 mg di acido levo-folinico.

Gli altri componenti sono: mannitolo, sodio idrossido e/o acido cloridrico (per la regolazione del pH).

Descrizione dell'aspetto di Lederfolin e contenuto della confezione

Le compresse di Lederfolin da 7,5 mg sono compresse di forma ovale, di colore biancastro, con impresso "LL" su un lato e "7.5" sull'altro lato. Le compresse sono disponibili in blister in confezioni da 10 compresse.

Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale è confezionato in bustine contenenti granuli di colore giallo chiaro. Questo medicinale è disponibile in confezioni da 20 e 30 bustine.

Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile è disponibile in confezione contenente 1 flaconcino di vetro.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

Produttore

Lederfolin 7,5 mg compresse
Farmasierra Manufacturing S.L.(CM)
Carretera de Irun, Km. 26,200
28700 San Sebastian de los Reyes
Madrid (Spagna)

Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale

Pfizer Consumer Manufacturing Italy S.r.l.
Via Nettunense, 90
Aprilia (LT)

Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile

Wyeth Lederle S.r.l.
Via F. Gorgone 6
Z.na Ind.le Catania
95030 Catania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari

Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Questo medicinale non deve essere somministrato mediante iniezione nella regione lombare della colonna vertebrale (somministrazione intratecale). La somministrazione intratecale di Lederfolin, eseguita per contrastare una dose eccessiva intratecale di metotressato, può provocare il decesso (vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni).

Ricostituzione

- La polvere liofilizzata può essere ricostituita con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili;
- Per l'infusione per via endovenosa può essere utilizzata la soluzione fisiologica.

Istruzioni per l'uso

- La soluzione dopo la ricostituzione deve essere limpida e di colore giallastro. Non somministrare se la soluzione appare torbida o con particelle in sospensione;
- La soluzione ricostituita deve essere utilizzata una sola volta. Ogni parte non utilizzata della soluzione deve essere smaltita in accordo alle leggi locali;
- Per le modalità di conservazione della soluzione ricostituita vedere paragrafo 5 Come conservare Lederfolin.

Incompatibilità

È stata riportata incompatibilità tra le forme iniettabili di calcio levo-folinato e le forme iniettabili dei medicinali droperidolo, foscarnet, metotressato e fluorouracile.

Le seguenti soluzioni non devono essere somministrate nella stessa linea di infusione a causa della formazione di precipitati:

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml e calcio levo-folinato 5 mg/0,5 ml
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml e calcio levo-folinato 10 mg/0,5 ml
- Foscarnet 24 mg/ml e calcio levo-folinato 20 mg/ml
- 5-fluorouracile non deve essere mescolato con calcio levo-folinato nella stessa iniezione o infusione endovenosa. Se i due medicinali vengono somministrati in sequenza attraverso la stessa linea infusione, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

LEDERFOLIN 100 mg polvere per soluzione per infusione **LEDERFOLIN 175 mg polvere per soluzione per infusione**

Calcio levo-folinato

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

7. Che cos'è Lederfolin e a cosa serve
8. Cosa deve sapere prima che sia somministrato Lederfolin
9. Come somministrare Lederfolin
10. Possibili effetti indesiderati
11. Come conservare Lederfolin
12. Contenuto della confezione e altre informazioni

7. Che cos'è Lederfolin e a cosa serve

Lederfolin contiene il principio attivo calcio levo-folinato, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici". Il calcio levo-folinato deriva dall'acido folico ed è indispensabile per la sintesi del DNA, una sostanza organica contenente tutte le informazioni genetiche necessarie per il funzionamento delle cellule.

Lederfolin è utilizzato in associazione a farmaci antitumorali chiamati fluoropirimidine per:

- il trattamento del tumore del colon e del retto quando si è diffuso in diverse zone dell'organismo (metastasi) e quando non risponde più a trattamenti specifici;
- la prevenzione del ritorno del tumore del colon e del retto dopo un intervento chirurgico di asportazione radicale del tumore.

Lederfolin è utilizzato per:

- contrastare gli effetti collaterali del metotressato e di altri analoghi medicinali antitumorali quando impiegati ad alte dosi nel trattamento dei tumori che non rispondono più a trattamenti specifici.

8. Cosa deve sapere prima che sia somministrato Lederfolin

Lederfolin non deve essere somministrato:

- se è allergico al calcio levo-folinato o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha un'anemia dovuta a carenza di vitamina B12. Il Lederfolin non deve essere utilizzato per questo tipo di anemia, perché può provocare un apparente miglioramento della malattia, nascondendo la progressione dei danni a carico del sistema nervoso centrale.

Se il paziente è un neonato (≤ 28 giorni di età) Lederfolin (o altre soluzioni contenenti calcio) non deve essere somministrato in contemporanea con ceftriaxone (un antibiotico), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. C'è il rischio fatale di formazioni di particelle nel flusso sanguigno del neonato.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

Questo medicinale può essere utilizzato in associazione al metotressato o al 5-fluorouracile (medicinali antitumorali) solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di farmaci per il trattamento dei tumori.

Si rivolga al medico **prima** che le sia somministrato Lederfolin se pensa che una delle seguenti condizioni la riguardi:

- sta seguendo un trattamento contro un tumore con uno dei seguenti medicinali: idrossicarbamide, citarabina, mercaptopurina, tioguanina. Questi medicinali possono provocare nel sangue la formazione di globuli rossi con un diametro più grande del normale (una condizione nota come "macroцитosi"). Questa condizione non deve essere trattata con Lederfolin;
- soffre di epilessia e sta seguendo un trattamento con uno dei seguenti medicinali: fenobarbital, fenitoina, primidone, succinimide. L'associazione con Lederfolin può provocare un aumento della frequenza delle crisi epilettiche. Il medico la sottoporrà a frequenti controlli e potrebbe modificare il dosaggio del medicinale contro l'epilessia durante l'assunzione e dopo l'interruzione di Lederfolin (vedere paragrafo Altri medicinali e Lederfolin);
- è in trattamento per un tumore con uno dei medicinali che appartengono alla categoria chiamata fluoropirimidine, soprattutto se il tumore si è diffuso al sistema nervoso centrale. Il trattamento con Lederfolin insieme a questi medicinali può provocare diarrea, mucosite, diminuzione dei globuli bianchi del sangue e, anche se raramente, convulsioni e sincope (vedere paragrafo Altri medicinali e Lederfolin).

Trattamento con Lederfolin e 5-fluorouracile

5-fluorouracile non deve essere mescolato con Lederfolin nella stessa iniezione o infusione endovenosa.

Si rivolga al medico **prima** che le sia somministrato **Lederfolin insieme a 5-fluorouracile**, un medicinale antitumorale, se pensa che una delle seguenti condizioni la riguardi:

- se è anziano o se il suo organismo è debilitato, perché Lederfolin può aumentare gli effetti tossici del 5-fluorouracile, i cui sintomi possono essere:
 - diminuzione del numero dei globuli bianchi nel sangue
 - arrossamento intenso, ulcera, dolore, sanguinamento della mucosa della bocca, dell'esofago, dello stomaco e dell'intestino (mucosite)
 - diarrea

In questi casi il medico ridurrà la dose di 5-fluorouracile;

- se ha problemi allo stomaco e all'intestino, anche di lieve intensità, compresa diarrea. Lei non potrà iniziare o continuare il trattamento con Lederfolin insieme a 5-fluorouracile fino a che tutti i sintomi saranno scomparsi completamente;
- se è stato sottoposto a radioterapia, il medico potrebbe ridurre la dose di 5-fluorouracile da assumere insieme a Lederfolin.

Prima e durante il trattamento combinato di Lederfolin e 5-fluorouracile il medico la sottoporrà a frequenti controlli per valutare:

- i livelli di calcio nel sangue;
- i valori delle analisi del sangue;
- se il suo fegato funziona in modo corretto.

Trattamento con Lederfolin e metotressato

Questo medicinale non deve essere somministrato mediante iniezione nella regione lombare della colonna vertebrale (somministrazione intratecale). La somministrazione intratecale di Lederfolin, eseguita per contrastare una dose eccessiva intratecale di metotressato, può provocare il decesso.

Si rivolga al medico prima che le sia somministrato **Lederfolin insieme a metotressato**, un medicinale antitumorale, se pensa che una delle seguenti condizioni la riguardi:

- i suoi reni non funzionano bene (insufficienza renale). Il medico potrebbe decidere di aumentare la dose o il tempo di somministrazione di questo medicinale;
- sta assumendo altri medicinali che possono interagire con il metotressato, perché questi possono alterare il risultato di alcuni esami di laboratorio.

Il medico le indicherà la dose di Lederfolin più adatta per lei per evitare danni a carico di altri organi (es. rene, sistema nervoso centrale).

Se è stato trattato con dosi eccessive di metotressato, Lederfolin deve essere somministrato prima possibile per contrastare la tossicità di questo medicinale. Lederfolin è tanto più efficace quanto prima è somministrato dopo metotressato.

Il medico la sottoporrà a frequenti controlli del sangue e delle urine durante il trattamento con Lederfolin insieme a metotressato per valutare le sue condizioni.

Altri medicinali e Lederfolin

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Lederfolin può ridurre l'efficacia dei seguenti medicinali:

- medicinali come metotressato, cotrimossazolo e pirimetamina. Il calcio levo-folinato, il principio attivo di Lederfolin, può ridurre l'efficacia di questi medicinali fino a neutralizzarli completamente (vedere il paragrafo Se le è stato somministrato più Lederfolin del dovuto);
- medicinali per il trattamento dell'epilessia come fenobarbital, primidone, fenitoina, succinimide. Il calcio levo-folinato può diminuire l'efficacia di questi medicinali, con conseguente aumento della frequenza di crisi epilettiche.

Lederfolin può aumentare alcuni effetti indesiderati causati dal trattamento dei seguenti medicinali:

- medicinali appartenenti a una categoria chiamata fluoropirimidine (vedere paragrafo Avvertenze e precauzioni).

Informi il medico se sta assumendo il seguente medicinale a causa del rischio di formazione di particelle se somministrato insieme a Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso:

- ceftriaxone (un antibiotico) a causa del rischio di formazione di particelle

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima che le sia somministrato questo medicinale.

Gravidanza

Non ci sono informazioni che questo medicinale induca effetti dannosi se somministrato durante la gravidanza. Tuttavia, la gravidanza limita fortemente l'uso di medicinali antitumorali, anche quando associati a calcio levo-folinato.

Allattamento

Il calcio levo-folinato passa nel latte materno. Poiché non se ne conosce l'effetto sul bambino, chiedi consiglio al medico prima che le sia somministrato questo medicinale durante l'allattamento al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Lederfolin alteri la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Se ha dubbi si rivolga al medico.

9. Come somministrare Lederfolin

Lederfolin le verrà somministrato per iniezione attraverso una vena (via endovenosa). Lederfolin sarà preparato da un medico, un farmacista o un infermiere e non sarà miscelato, né le sarà somministrato

contemporaneamente a iniezioni contenenti ceftriaxone. È importante che non siano somministrati più di 80 mg di principio attivo al minuto a causa della presenza di calcio in questo medicinale. Questo medicinale non deve essere somministrato per via intratecale (vedere anche paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni).

La dose raccomandata di Lederfolin in associazione al 5-fluorouracile è 100 mg/m² al giorno per 5 giorni in infusione lenta (di almeno 10 minuti) ogni 4 settimane oppure 250 mg/m² a settimana per 6 settimane, con una sospensione per le 2 settimane successive.

Il medico deciderà la quantità di medicinale da utilizzare in base alla malattia da curare e ad eventuali altri medicinali che lei sta assumendo.

Se le è stato somministrato più Lederfolin del dovuto

È molto improbabile che le sia somministrato più Lederfolin del dovuto poiché questo medicinale le verrà somministrato sotto stretto controllo medico. Tuttavia se pensa che le sia stato somministrato più Lederfolin rispetto a quanto raccomandato, lo riferisca immediatamente al medico. Non sono noti effetti collaterali in soggetti a cui sono state somministrate dosi molto più elevate di calcio levo-folinato rispetto a quanto raccomandato.

Dosi eccessive di calcio levo-folinato possono ridurre l'efficacia di alcuni medicinali antitumorali fino a neutralizzarli completamente (vedere paragrafo Altri medicinali e Lederfolin).

Se ha qualsiasi dubbio sulla somministrazione di questo medicinale, si rivolga al medico.

10. Possibili effetti indesiderati

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

Si rivolga **immediatamente** al medico se manifesta i seguenti effetti indesiderati perché possono essere **gravi** e il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Lederfolin:

- sindrome di Stevens-Johnson, una grave reazione acuta da ipersensibilità della pelle e delle mucose in varie zone del corpo, con formazione di aree di necrosi e sfaldamento. Questa reazione può essere a volte fatale;
- Necrolisi Epidermica Tossica, una grave reazione acuta da ipersensibilità, con necrosi quasi totale della pelle e delle mucose. Questa reazione può essere fatale;
- **Molto rari** (possono interessare fino a 1 persona su 10.000): grave reazione allergica (shock anafilattico) – può manifestare prurito improvviso (orticaria), gonfiore delle mani, piedi, caviglie, viso, labbra, bocca o della gola (che può causare difficoltà nella deglutizione o respirazione), e può sentire che sta per svenire. Questo è un effetto indesiderato grave. Potrebbe aver bisogno di cure mediche urgenti

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- febbre

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000):

- aumento delle convulsioni (crisi epilettiche) in pazienti con epilessia
- perdita di coscienza improvvisa e transitoria (sincope)
- depressione
- agitazione
- problemi con l'apparato gastrointestinale
- difficoltà a dormire (insonnia)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- problemi renali causati da depositi di calcio-ceftriaxone. Potrebbe insorgere del dolore quando si urina, oppure potrebbe ridursi la quantità di urina prodotta.

Se riceve calcio levo-folinato in combinazione con un medicinale antitumorale contenente fluoro pirimidine, è più probabile che manifesti i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati in seguito alla somministrazione di Lederfolin insieme al medicinale antitumorale 5-fluorouracile.

I seguenti effetti indesiderati dipendono dal dosaggio usato di 5-fluorouracile.

Si rivolga **immediatamente** al medico se manifesta i seguenti effetti indesiderati perché possono essere **gravi** (a volte fatali) e il medico potrebbe decidere di interrompere il trattamento con Lederfolin:

- gravi problemi allo stomaco e all'intestino, che si possono manifestare anche con infiammazione delle mucose e con diarrea;
- **Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10): riduzione della produzione delle cellule del sangue quali globuli rossi (anemie), globuli bianchi (maggiore sensibilità alle infezioni) e piastrine (sanguinamenti) da parte del midollo osseo (mielosoppressione);
- **Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10): infiammazione delle mucose, compresa infiammazione della bocca (stomatite);

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- nausea
- vomito
- diarrea grave
- disidratazione che può essere provocata dalla diarrea

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- arrossamento, rigonfiamento del palmo delle mani e della pianta dei piedi che può causare desquamazione (sindrome mano-piede)

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- eccessivo contenuto di ammoniaca nel sangue (iperammoniemia)

Altri effetti indesiderati:

- eccessivo abbassamento della pressione arteriosa (ipotensione)
- eccessiva accelerazione del battito del cuore (tachicardia)
- restringimento dei bronchi con difficoltà a respirare (broncospasmo)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

11. Come conservare Lederfolin

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata entro 12 ore e conservata in frigorifero (2°C – 8°C)

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

12. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lederfolin

Il principio attivo è il calcio levo-folinato.

Ogni flaconcino di Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione contiene 127,08 mg di calcio levo-folinato pentaidrato, equivalente a 100 mg di acido levo-folinico.

Ogni flaconcino di Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione contiene 222,39 mg di calcio levo-folinato pentaidrato, equivalente a 175 mg di acido levo-folinico.

Gli altri componenti sono: mannitolo, acido cloridrico (per la regolazione del pH), sodio idrossido (per la regolazione del pH).

Descrizione dell'aspetto di Lederfolin e contenuto della confezione

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro incolore con tappo di gomma e ghiera di alluminio.

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino di vetro incolore con tappo di gomma e ghiera di alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

Produttore

Wyeth Lederle S.r.l.
Via F. Gorgone 6
Z.na Ind.le Catania
95030 Catania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici e agli operatori sanitari

Questo medicinale non deve essere somministrato mediante iniezione nella regione lombare della colonna vertebrale (somministrazione intratecale). La somministrazione intratecale di Lederfolin, eseguita per contrastare una dose eccessiva intratecale di metotressato, può provocare il decesso (vedere paragrafi Avvertenze e precauzioni e Trattamento con Lederfolin e metotressato).

Ricostituzione:

- Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione: la polvere liofilizzata può essere ricostituita con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.
- Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione: la polvere liofilizzata può essere ricostituita con 15-20 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Istruzioni per l'uso:

- La soluzione dopo la ricostituzione deve essere limpida e di colore giallastro. Non somministrare se la soluzione appare torbida o con particelle in sospensione;
- La soluzione ricostituita deve essere utilizzata una sola volta. Ogni parte non utilizzata della soluzione deve essere smaltita in accordo alle leggi locali;
- Per le modalità di conservazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 5 Come conservare Lederfolin.

Compatibilità

La soluzione ricostituita è compatibile con soluzione glucosata e soluzione fisiologica.

Incompatibilità

È stata riportata incompatibilità tra le forme iniettabili di calcio levo-folinato e le forme iniettabili dei medicinali droperidolo, foscarnet, metotressato e fluorouracile.

Le seguenti soluzioni non devono essere somministrate nella stessa linea di infusione a causa della formazione di precipitati:

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml e calcio levo-folinato 5 mg/0,5 ml
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml e calcio levo-folinato 10 mg/0,5 ml
- Foscarnet 24 mg/ml e calcio levo-folinato 20 mg/ml
- Fluorouracile 50 mg/ml e calcio levo-folinato . Se i due medicinali vengono somministrati in sequenza attraverso la stessa linea infusoriale, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).