

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEDERFOLIN 7,5 mg compresse

LEDERFOLIN 2,5 mg granulato per soluzione orale

LEDERFOLIN 25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LEDERFOLIN 7,5 mg compresse

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Calcio levo-folinato idrato 9,53 mg

equiv. ad acido levo-folinico 7,5 mg

Eccipiente con effetto noto: lattosio

LEDERFOLIN 2,5 mg granulato per soluzione orale

Una bustina di granulato per soluzione orale contiene:

Principio attivo:

Calcio levo-folinato idrato 3,18 mg

equiv. ad acido levo-folinico 2,5 mg

Eccipiente con effetto noto: saccarosio

LEDERFOLIN 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flaconcino di polvere contiene:

Principio attivo:

Calcio levo-folinato idrato 31,77 mg

equiv. ad acido levo-folinico 25 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse di forma ovale, di colore biancastro, con impresso "LL" su un lato e "7.5" sull'altro lato.

Bustine contenenti granuli di colore giallo chiaro.

Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso, in flaconcino di vetro bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lederfolin trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti collaterali indotti da aminopterina (acido 4-aminopteroilglutammico) e da metotressato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

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

Non esiste alcuna indicazione per un uso di Lederfolin per l'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche conseguenti a carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Lederfolin può essere somministrato per via orale, per via endovenosa o per infusione. In caso di somministrazione endovenosa, non devono essere iniettati più di 80 mg di calcio levofolinato per minuto a causa del contenuto in calcio della soluzione.

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 Lederfolin in un trattamento sequenziale antidotico (Lederfolin "rescue"). Adottando schemi terapeutici che prevedono l'utilizzazione di metotressato, ad alti dosaggi e Lederfolin, è possibile un miglior controllo delle forme tumorali, senza registrare, nel contempo significativi incrementi di tossicità. Il protocollo terapeutico prevede l'impiego di Lederfolin per via endovenosa nella prima fase corrispondente all'antidotismo per competizione, per via orale (comprese) 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 sovradosaggio di metotressato.

Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale.

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, Lederfolin viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto da ottenere. Nei casi di superdosaggio accidentale, per ottenere un effetto di competizione, si raccomanda Lederfolin per infusione endovenosa (fino a 50 mg entro 12 ore); per ottenere un effetto biochimico-metabolico si raccomanda 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, Lederfolin deve essere somministrato in dosi pari o superiori 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 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.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento in concomitanza con ceftriaxone anche in caso di linee di infusione separate (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale. 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 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. È raccomandato il monitoraggio clinico e il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche in quanto potrebbe essere necessario un adeguamento del dosaggio dell' anti-epilettico durante la somministrazione di calcio levo-folinato e dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.5).

**Il calcio (levo-) folinato non deve essere combinato con 5-fluorouracile nella stessa iniezione o infusione endovenosa** (vedere paragrafo 6.2).

Convulsioni e/o sincope sono stati riportati raramente in pazienti portatori di tumore in trattamento con calcio levo-folinato, di solito in associazione a fluoripirimidine, 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.

Il trattamento con calcio levo-folinato può "mascherare" l'anemia perniciosa ed altre anemie megaloblastiche che derivano dalla carenza di vitamina B12. Lederfolin è una terapia impropria dell'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche conseguenti a carenza di vitamina B12: può verificarsi, infatti, remissione ematologica mentre le manifestazioni neurologiche restano progressive. La terapia va pertanto condotta sotto controllo ematologico. Nel trattamento del sovradosaggio da antagonisti dell'acido folico la somministrazione di 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

È stata riportata morte con la somministrazione intratecale di calcio levo-folinato, a seguito di sovradosaggio intratecale 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. 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**

Si raccomanda di controllare l'acreatinina sierica e i livelli sierici di Methotrexate: almeno una volta al giorno.

In caso di sovradosaggio da Methotrexate o di ritardata escrezione, monitorare il pH delle urine per assicurare il mantenimento di un valore  $\geq 7$ .

Durante il trattamento con Lederfolin devono essere evitati cibi, bevande e medicinali che possono aumentare l'acidità urinaria.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

LEDERFOLIN 7,5 mg compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

LEDERFOLIN 2,5 mg granulato per soluzione orale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

LEDERFOLIN 7,5 mg compresse contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

LEDERFOLIN 25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

In caso di somministrazione congiunta ad antagonisti dell'acido folico (come cotrimoxazolo, pirimetamina e metotrexato) l'efficacia di questi ultimi può risultare sia ridotta che completamente neutralizzata.

Il calcio levo-folinato può diminuire gli effetti degli antiepilettici, quali ad es. fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimide e può aumentare la frequenza di crisi epilettiche perché causa un loro aumentato metabolismo epatico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo e acido folico in pazienti con carenza di folati può provocare un antagonismo della risposta ematopoietica dell'acido folico.

Il calcio levofolinato può aumentare la tossicità del fluorouracile e di altre fluoropirimidine (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Il trattamento combinato con ceftriaxone è controindicato, anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate per il rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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.

Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es.  $\geq 80$  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 la 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 asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea, vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione.

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

*Bassi dosaggi ("7,5 mg compresse", "2,5 mg granulato per soluzione orale", "2,5 mg granulato per soluzione orale", "1,5 mg/1 ml soluzione iniettabile")*

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 con latte materno. Non sono noti effetti dannosi da acido folico somministrato in gravidanza.

#### Allattamento

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 bambino .

#### Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levo-folinato.

### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati osservati e segnalati durante il trattamento con calcio levo-folinato sono classificati in base alla frequenza come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi/anafilattiche (compreso lo shock) e orticaria

Patologie del sistema nervoso

Raro: convulsioni e/o sincope, aumento della frequenza degli attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.5)

Patologie gastrointestinali

Raro: patologie gastrointestinali dopo alte dosi

Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo alte dosi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: febbre è stata osservata dopo la somministrazione di calcio levo-folinato come soluzione per iniezione.

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 ).*

Il profilo di sicurezza dipende dal regime di 5-fluorouracile usato, a causa del potenziamento della tossicità indotta dal 5-fluorouracile:

Disturbi del sistema emolinfopoietico

Molto comune: insufficienza del midollo osseo, compresi casi fatali

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperammoniemia

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea e vomito, diarrea

Raro: patologie gastrointestinali dopo alte dosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritrodisestesia palmare-plantare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: mucosite compresa stomatite e cheiliti. Si sono verificati decessi come risultato della mucosite

*Regime mensile*

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: vomito e nausea

*Regime settimanale*

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: diarrea con elevato grado di tossicità, e disidratazione, che ha comportato ospedalizzazione per il trattamento e finanche a morte

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.

Sono stati segnalati casi di ipotensione arteriosa, tachicardia e broncospasmo.

Sono stati segnalati casi fatali di neonati trattati congiuntamente con ceftriaxone causati dalla precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

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

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.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà Farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanza disintossicante per trattamenti citostatici;

Codice ATC: V03AF04.

Il calcio levo-folinato è il sale di calcio dell'acido 5-formil tetraidrofolico. E' un metabolita attivo dell'acido folinico ed un coenzima essenziale per la sintesi degli acidi nucleici nella terapia citotossica.

L'acido levo-folinico svolge un ruolo importante nella sintesi purinica, pirimidinica ed è indispensabile alla sintesi di DNA specie a livello del tessuto emopoietico.

L'acido levo-folinico, infatti, è attivo in tutte le anemie dovute a carenza di folati.

### **5.2 Proprietà Farmacocinetiche**

Usando levo-folinato di calcio marcato  $C^{14}$  e  $H^3$  si sono avuti risultati corrispondenti a quelli ottenuti con il dosaggio microbiologico.

Infatti la somministrazione orale di Lederfolin (7,5 mg) è seguita da un rapido assorbimento, determinando uno spiccato aumento della folatemia dopo 60 minuti.

Dopo somministrazione i.m. di 7,5 mg il tempo di emivita come N5-formil-tetraidrofolico è di 45 minuti.

La somministrazione per via orale di dosi maggiori di 25 mg satura il meccanismo di assorbimento. La biodisponibilità orale del calcio levofolinato è del 74,3% alla dose di 15 mg.

I livelli sierici massimi di tetraidrofolato totale sono stati raggiunti 0,2 ore dopo una dose di 15 mg di somministrazione per via endovenosa. L'area sotto curva (AUC) per il tetraidrofolato totale e l'acido 5-metil-tetraidrofolico (5-metil-THF) è stata rispettivamente  $3300 \pm 833$  ng.hr/ml e  $2135 \pm 400$  ng.hr/ml.

Il folato è concentrato nel fegato e nel fluido cerebrospinale nonostante la distribuzione avvenga in tutti i tessuti del corpo.

Il calcio levo-folinato è ben assorbito dopo somministrazione per via orale e intramuscolare e, a differenza dell'acido levo-folico, è rapidamente convertito nei folati biologicamente attivi.

Il principale prodotto metabolico dell'acido folinico è il 5-metil-THF, prodotto prevalentemente nel fegato e nella mucosa intestinale. Livelli di picco di 5-metil-THF si osservano rispettivamente a 0,9 e 2,9 ore dopo la somministrazione endovenosa e orale.

I folati sono principalmente escreti nelle urine, con piccole quantità nelle feci. La somministrazione per via endovenosa di calcio levo-folinato dà luogo ad un picco di livelli plasmatici più alto rispetto alla somministrazione per

via orale, ma il pool totale nel plasma di acido folinico più il suo metabolita (N5 metil-H4 folato) rimane invariata.

L'emivita di eliminazione è di 32 minuti per la forma L-attiva (calcio levofolinato) dopo somministrazione di calcio folinato dopo somministrazione endovenosa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Per os la DL<sub>50</sub> è superiore a 7.000 mg/kg nel topo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Lederfolin 7,5 mg compresse:**

Lattosio Monoidrato, Cellulosa microcristallina, Sodio Amido glicolato, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato.

#### **Lederfolin 2,5 mg granulato per soluzione orale:**

Saccarosio, Aroma di fragola.

#### **Lederfolin 25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso:**

Mannitolo, Sodio idrossido e/o acido cloridrico

### **6.2 Incompatibilità:**

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

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).

#### **Droperidol**

**1.** Droperidol 1,25 mg/0,5 ml, con calcio levo-folinato 5 mg /0,5 ml: è stata riscontrata 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: è stata riscontrata 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.

#### **Fluorouracile**

Il calcio levo-folinato non deve essere combinato 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 infusione, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%).

### **6.3 Periodo di validità**

7,5 mg compresse: 2 anni;

25 mg polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 30 mesi;  
2,5 mg granulato per soluzione orale: 3 anni;  
La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

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

la polvere per soluzione iniettabile può essere ricostituita con 5,3 ml di acqua per preparazioni iniettabili; per l'infusione utilizzare la soluzione fisiologica.

La soluzione ottenuta può essere conservata per 12 ore al massimo e conservata in frigorifero (2°C-8° C).

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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. Per le condizioni di conservazione dopo ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

“7,5 mg Compresse” 10 compresse;

“2,5 mg granulato per soluzione orale” 20 bustine;

“2,5 mg granulato per soluzione orale” 30 bustine;

“25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso” 1 Flaconcino;

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

7,5 mg compresse; 10 compresse

AIC N. 024659118;

2,5 mg granulato per soluzione orale; 20 bustine      AIC N. 024659157;  
2,5 mg granulato per soluzione orale; 30 bustine      AIC N. 024659169;  
25 mg Polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso; 1 Flaconcino  
AIC N. 024659120;

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Rinnovo: Maggio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEDERFOLIN 100 mg polvere per soluzione per infusione

LEDERFOLIN 175 mg polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione :

Un flaconcino contiene:

Principio attivo:

Calcio levo-folinato idrato 127,08 mg

equiv. ad acido levo-folinico 100,00 mg

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione:

Un flaconcino contiene:

Principio attivo:

Calcio levo-folinato idrato 222,39 mg

equiv. ad acido levo-folinico 175,00 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 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.

Non esiste alcuna indicazione per un uso di Lederfolin per l'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche conseguenti a carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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.

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/m<sup>2</sup>/die per 5 giorni consecutivi in infusione lenta (10 min.) ogni 4 settimane o 250 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> per livelli sierici di metotressato di 10<sup>-6</sup> M. Le dosi possono essere proporzionalmente aumentate per livelli ematici di antiblastico più elevato. Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trattamento in concomitanza con ceftriaxone, anche in caso di linee di infusione separate (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2).

#### 4.4. **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

**Lederfolin non deve essere somministrato per via intratecale.**

##### 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 perniziosa ed altre anemie dovute a carenza di vitamina B12.

Molti 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. È raccomandato il monitoraggio clinico e il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche in quanto potrebbe essere necessario un adeguamento del dosaggio dell'anti-epilettico durante la somministrazione di calcio folinato e dopo la sua interruzione (vedere paragrafo 4.5).

##### 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 si raccomanda di 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.

Il calcio levo-folinato non deve essere combinato con 5-fluorouracile nella stessa infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.2).

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.

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.

Il dosaggio degli elettroliti e la funzionalità epatica devono essere controllati: prima di ciascun trattamento per i primi 3 cicli e successivamente a cicli alterni.

#### Calcio levo-folinato/Methotrexate.

È stata riportata morte con la somministrazione intratecale di calcio levo-folinato, a seguito di sovradosaggio intratecale 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. 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. Si raccomanda di controllare la creatinina sierica e i livelli sierici di Methotrexate: almeno una volta al giorno.

In caso di sovradosaggio da Methotrexate o di ritardata escrezione, monitorare il pH delle urine per assicurare il mantenimento di un valore  $\geq 7$ .

Durante il trattamento con Lederfolin devono essere evitati cibi, bevande e medicinali che possono aumentare l'acidità urinaria.

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.

Convulsioni e/o sincope sono stati riportati raramente in pazienti portatori di tumore in trattamento con calcio levo-folinato, di solito in associazione a fluoripirimidine, 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.

Lederfolin contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

In caso di somministrazione congiunta ad antagonisti dell'acido folico (come cotrimoxazolo, pirimetamina e metotrexato) l'efficacia di questi ultimi può risultare sia ridotta che completamente neutralizzata.

Il calcio levo-folinato può diminuire gli effetti degli antiepilettici, quali ad es. fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimide e può aumentare la frequenza di crisi epilettiche perché causa un loro aumentato metabolismo epatico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo e acido folico in pazienti con carenza di folati può provocare un antagonismo della risposta ematopoietica dell'acido folico.

Il calcio levofolinato può aumentare la tossicità del fluorouracile e di altre fluoropirimidine (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Il trattamento combinato con ceftriaxone è controindicato, anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate per il rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

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.

Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es.  $\geq 80$  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 la 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 asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea, vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione.

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**

Non esistono studi adeguati e ben controllati condotti nelle donne durante la gravidanza o l'allattamento con latte materno.

##### Gravidanza

Non sono noti effetti dannosi da acido folico somministrato in gravidanza.

##### Allattamento

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 bambino.

##### Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levo-folinato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati osservati e segnalati durante il trattamento con calcio levo-folinato sono classificati in base alla frequenza come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

*Entrambe le indicazioni terapeutiche:*

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni allergiche incluse reazioni anafilattoidi/anafilattiche (compreso lo shock) e orticaria

Patologie del sistema nervoso

Raro: aumento della frequenza delle crisi epilettiche (vedere anche sezione 4.5) e/o sincope

Patologie gastrointestinali

Raro: patologie gastrointestinali dopo alte dosi

Disturbi psichiatrici:

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo alte dosi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non Comune: febbre è stata osservata dopo la somministrazione di calcio levo-folinato come soluzione per iniezione

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*

Il profilo di sicurezza dipende dal regime di 5-fluorouracile usato, a causa del potenziamento della tossicità indotta dal 5-fluorouracile:

Disturbi del sistema emolinfopoietico

Molto comune: insufficienza del midollo osseo compresi casi fatali

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperammoniemia

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea e vomito, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritrodisestesia palmare-plantare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: mucosite compresa stomatite e cheiliti. Si sono verificati decessi come risultato di mucosite

*Regime mensile*

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: vomito e nausea

*Regime settimanale*

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: diarrea con elevato grado di tossicità, e disidratazione, che ha comportato ospedalizzazione per il trattamento e finanche a morte

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.

Sono stati segnalati casi di ipotensione arteriosa, tachicardia e broncospasmo.

Sono stati segnalati casi fatali di neonati trattati congiuntamente con ceftriaxone causati dalla precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

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

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.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanza disintossicante per trattamenti citostatici; Codice ATC: V03AF04.

Il calcio levo-folinato è il sale di calcio dell'acido 5-formil tetraidrofolico. E' un metabolita attivo dell'acido folinico ed un coenzima essenziale per la sintesi degli acidi nucleici nella terapia citotossica.

L'attività farmacologica del calcio levo-folinato in associazione al 5-FU si esplica come di seguito descritto:

uno dei metaboliti del 5-FU, il FdUMP, inibisce la timidilato-sintasi, enzima che catalizza la conversione del dUMP in dTMP (timidilato) per cui l'azione citotossica del 5-FU si realizza principalmente per deplezione della timidilatosintasi.

L'FdUMP si sostituisce al dUMP e si lega alla timidilato-sintasi in presenza di un cofattore naturale ridotto, l'N5-N10-metilentetraidrofolato, costituendo un complesso ternario covalente; la forza di questo legame è direttamente proporzionale alla concentrazione di folati ridotti.

Inoltre l'impiego del calcio levo-folinato come "rescue" di alte dosi di metotressato o di suoi analoghi trova il suo razionale in quanto promuove la facile dissociazione dell'antifolico dalla diidrofolato-reduttasi e la riattivazione enzimatica con ripristino dei coenzimi folici necessari alla sintesi purinica e del DTMP.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito alla somministrazione di calcio levo-folinato, per via e.v., alle dosi di 250 e 1000 mg/m<sup>2</sup>, sono stati riscontrati i seguenti valori:

<b>Parametri/Dosaggio</b>	<b>250 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>1000 mg/m<sup>2</sup></b>
Clearance plasmatica (ml/min/m <sup>2</sup> )	139 ± 8.7	92 ± 6.5
Clearance renale (ml/min/m <sup>2</sup> )	44.3 ± 10.2	50.3 ± 8.1
Emivita (min)	55 ± 6	76 ± 9

La somministrazione per via orale di dosi maggiori di 25 mg satura il meccanismo di assorbimento. I livelli sierici massimi di tetraidrofolato totale sono stati raggiunti 0,2 ore dopo una dose di 15 mg di somministrazione per via endovenosa. L'area sotto curva (AUC) per il tetraidrofolato totale e l'acido 5-metil-tetraidrofolico (5-metil-THF) è stata rispettivamente 3300±833 ng.hr/ml e 2135±400 ng.hr/ml.

Il folato è concentrato nel fegato e nel fluido cerebrospinale nonostante la distribuzione avvenga in tutti i tessuti del corpo.

Il calcio levo-folinato è ben assorbito dopo somministrazione per via orale e intramuscolare e, a differenza dell'acido levo-folico, è rapidamente convertito nei folati biologicamente attivi.

Il principale prodotto metabolico dell'acido folinico è il 5-metil-THF, prodotto prevalentemente nel fegato e nella mucosa intestinale. Livelli di picco di 5-metil-THF si osservano rispettivamente a 0,9 e 2,9 ore dopo la somministrazione per via endovenosa e orale.

I folati sono principalmente escreti nelle urine, con piccole quantità nelle feci. La somministrazione parenterale di calcio levo-folinato dà luogo ad un picco di livelli plasmatici più alto rispetto alla somministrazione per via orale, ma il pool totale nel plasma di acido folinico più il suo metabolita (N5 metil-H4 folato) rimane invariata.

L'emivita di eliminazione è di 32minuti per la forma L-attiva (calcio levofolinato) dopo somministrazione di calcio folinato dopo somministrazione endovenosa.

### 5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> per via e.v. nel topo è stata di 575 mg/Kg e di 378 mg/Kg nel ratto.

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 **Elenco degli eccipienti**

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

## 6.2 Incompatibilità

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

### **Droperidol**

3. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml, con calcio levo-folinato 5 mg /0,5 ml: è stata riscontrata precipitazione immediata in miscela diretta in siringa per 5 minuti a 25°C seguita da 8 minuti di centrifugazione.

4. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml, con calcio levo-folinato 10 mg /0,5 ml: è stata riscontrata 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 combinato nella stessa infusione del 5-fluorouracile perché si può formare un precipitato. 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%).

È stato dimostrato che il fluorouracile 50 mg/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.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni. La data di scadenza indicata, si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

### Ricostituzione e conservazione:

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

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

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

Le soluzioni così ottenute possono essere conservate per 12 ore al massimo e conservate in frigorifero (2°C - 8°C).

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino vetro incolore Tipo I o III. Tappo di gomma butile esente da 2-mercapto benzotiazolo e sigillo in alluminio con copritappo in polipropilene.

Lederfolin 100 mg: 1 Flaconcino da 100 mg di polvere per soluz. per infusione

Lederfolin 175 mg: 1 Flaconcino da 175 mg di polvere per soluz. per infusione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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 deve essere utilizzata per una sola volta.

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.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

#### **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione

AIC N. 024659195.

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione

AIC N. 024659183

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Lederfolin 175 mg polvere per soluzione per infusione - 06 Marzo 1996/Maggio 2010 .

Lederfolin 100 mg polvere per soluzione per infusione - 29 Gennaio 2000/Maggio 2010.

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**