

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 54,65 mg di disodio levofolinato equivalenti a 50 mg di acido levofolinico.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 54,65 mg di disodio levofolinato equivalenti a 50 mg di acido levofolinico.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 218,6 mg di disodio levofolinato equivalenti a 200 mg di acido levofolinico.

Ogni flaconcino da 9 ml contiene 491,85 mg di disodio levofolinato equivalenti a 450 mg di acido levofolinico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida, leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il disodio levofolinato è indicato

- per ridurre la tossicità e neutralizzare l'azione degli antagonisti dell'acido folico come il metotrexato nella terapia citotossica e nel sovradosaggio negli adulti e nei bambini;
- in associazione con 5-fluorouracile nella terapia citotossica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Disodio levofolinato in associazione con 5-fluorouracile nella terapia citotossica

L'uso del disodio levofolinato in associazione con il 5-fluorouracile è riservato a medici esperti nell'associazione dei folinati con 5-fluorouracile nella terapia citotossica.

Vengono impiegati diversi regimi terapeutici e diverse dosi senza avere la prova che una dose sia quella ottimale. I regimi terapeutici che seguono sono stati utilizzati negli adulti e negli anziani nel trattamento del carcinoma del colon-retto avanzato o metastatico e vengono forniti come esempi.

Regime bimensile: 100 mg/m² di acido levofolinico (= 109,3 mg/m² di disodio levofolinato) per infusione endovenosa nell'arco di 2 ore, seguiti da un bolo di 400 mg/m² di 5-fluorouracile e da un'infusione di 22 ore di 5-fluorouracile (600 mg/m²) per 2 giorni consecutivi, ogni 2 settimane nei giorni 1 e 2.

Regime settimanale: 10 mg/m² di acido levofolinico (= 10,93 mg/m² di disodio levofolinato) per iniezione e.v. in bolo oppure 100 - 250 mg/m² di acido levofolinico (= 109,30 - 273,25 mg/m² di disodio levofolinato) per infusione e.v. nell'arco di 2 ore + 500 mg/m² di 5-fluorouracile per iniezione e.v. in bolo a metà o alla fine dell'infusione di disodio levofolinato.

Regime mensile: 10 mg/m² di acido levofolinico (= 10,93 mg/m² di disodio levofolinato) per iniezione e.v. in bolo oppure 100 - 250 mg/m² di acido levofolinico (= 109,30 - 273,25 mg/m² di disodio levofolinato) per infusione e.v. nell'arco di 2 ore seguiti immediatamente da 425 o 370 mg/m² di 5-fluorouracile per iniezione e.v. in bolo per 5 giorni consecutivi.

Per la terapia di associazione con 5-fluorouracile, in base alle condizioni del paziente, alla risposta clinica e alla tossicità dose-limitante può essere necessario modificare la dose del 5-fluorouracile e l'intervallo libero dal trattamento, secondo quanto riportato nelle informazioni sul prodotto. Non è necessario ridurre la dose del disodio levofolinato.

Il numero dei cicli da ripetere è a discrezione del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sull'uso di queste combinazioni.

Trattamento di salvataggio con disodio levofolinato nella terapia con metotrexato

Il regime posologico del salvataggio con disodio levofolinato dipende strettamente dalla posologia e dal metodo di somministrazione a dose intermedia o elevata del metotrexato, per cui sarà il protocollo di somministrazione di quest'ultimo a stabilire il regime posologico del salvataggio con disodio levofolinato. Per la posologia e il metodo di somministrazione del disodio levofolinato è quindi consigliabile fare riferimento al protocollo utilizzato per il metotrexato, a dose intermedia o elevata.

Le linee guida riportate qui sotto possono fornire esempi di regimi utilizzati negli adulti, negli anziani e nei bambini:

Nei pazienti con sindromi da malassorbimento o con altri disturbi gastrointestinali che non garantiscono l'assorbimento enterale, il salvataggio con disodio levofolinato deve essere effettuato con la somministrazione parenterale.

Dosi superiori a 12,5 - 25 mg di acido levofolinico devono essere somministrate per via parenterale a causa della saturazione dell'assorbimento enterale del disodio levofolinato.

Il salvataggio con disodio levofolinato è necessario quando si somministra il metotrexato a dosi superiori a 500 mg/m² di superficie corporea e deve essere preso in considerazione con dosi di 100 mg - 500 mg/m² di superficie corporea.

La dose e la durata del salvataggio con disodio levofolinato dipendono principalmente dal tipo e dalla dose della terapia con metotrexato, dall'insorgenza dei sintomi di tossicità e dalle capacità individuali di escrezione del metotrexato. In linea di massima la prima somministrazione di acido levofolinico consiste in 7,5 mg (3 - 6 mg/m²) da effettuarsi entro 12 o al massimo 24 ore dall'inizio dell'infusione di metotrexato. La stessa dose viene somministrata ogni 6 ore per un periodo di 72 ore. Dopo diverse somministrazioni parenterali si può passare al trattamento con la formulazione orale.

Oltre alla somministrazione di disodio levofolinato è importante prendere provvedimenti atti a garantire una rapida escrezione del metotrexato, come per esempio:

- a. L'alcalinizzazione delle urine per innalzare il pH urinario oltre 7,0 prima dell'infusione del metotrexato, in modo da aumentare la solubilità del farmaco e dei suoi metaboliti.
- b. Il mantenimento di un'escrezione urinaria di 1.800 - 2.000 cc/m²/24 ore aumentando l'apporto di liquidi per via orale o endovenosa al 2°, 3° e 4° giorno dopo la terapia con metotrexato.

c. La misurazione della concentrazione plasmatica di metotrexato, azotemia e creatinina al 2°, 3° e 4° giorno.

È necessario ripetere tali misurazioni fino a quando il livello plasmatico del metotrexato non risulti inferiore a 10^{-7} molare (0,1 μ M).

In alcuni pazienti si può osservare un ritardo nell'escrezione del metotrexato che può essere dovuta ad accumulo nel terzo spazio, come accade per esempio nell'ascite o nelle effusioni pleuriche, a insufficienza renale o a idratazione insufficiente. In tali circostanze potrebbero essere indicate dosi più elevate di disodio levofolinato o una somministrazione più prolungata. I pazienti nei quali si osserva un ritardo dell'eliminazione iniziale del metotrexato possono sviluppare un'insufficienza renale reversibile.

Quarantotto ore dopo l'inizio dell'infusione del metotrexato se ne deve misurare il livello residuo. Se questo è $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, le dosi del disodio levofolinato devono essere adattate in base alla seguente tabella:

Livello ematico residuo del metotrexato 48 ore dopo l'inizio della somministrazione dello stesso:	Ulteriore acido levofolinico da somministrare ogni 6 ore per 48 ore o fino a quando i livelli di metotrexato non scendono al di sotto di $0,05 \mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	7,5 mg/m ²
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	50 mg/m ²
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m ²

Modo di somministrazione

Disodio levofolinato viene somministrato per via endovenosa, per iniezione in forma non diluita oppure per infusione dopo diluizione. **Disodio levofolinato non deve essere somministrato per via intratecale.**

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

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

4.3 Controindicazioni

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

Il disodio levofolinato non è adatto al trattamento dell'anemia perniciosa o di altre anemie da deficit di vitamina B₁₂. È possibile che si verifichino delle remissioni ematologiche ma non si modifica la progressione delle manifestazioni neurologiche.

L'associazione di disodio levofolinato e 5-fluorouracile non è indicata:

- in presenza di controindicazioni esistenti al 5-fluorouracile
- in caso di diarrea grave.

Non si deve iniziare o proseguire la terapia con disodio levofolinato in associazione al 5-fluorouracile nei pazienti che presentano sintomi di tossicità gastrointestinale di qualsiasi livello di gravità fino alla totale risoluzione di detti sintomi. È necessario effettuare un monitoraggio particolarmente attento dei pazienti con diarrea fino alla risoluzione del sintomo, per il rischio di un rapido peggioramento clinico che può portare alla morte (vedere anche i paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

Per quanto riguarda l'impiego del disodio levofolinato con metotrexato o 5-fluorouracile durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6 e i riassunti delle caratteristiche del prodotto per i medicinali che contengono metotrexato e 5-fluorouracile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il disodio levofolinato deve essere somministrato solo per via endovenosa, per iniezione in forma non diluita, oppure per infusione dopo la diluizione; non deve essere somministrato per via intratecale.

Sono stati riportati casi letali dovuti a somministrazione intratecale dell'acido folinico in seguito a sovradosaggio intratecale di metotrexato.

Considerazioni generali

Il disodio levofolinato deve essere usato con metotrexato o 5-fluorouracile solo sotto il controllo diretto di un medico esperto nell'utilizzo dei chemioterapici antitumorali.

Il trattamento con disodio levofolinato può mascherare l'anemia perniciosa e altre anemie da deficit di vitamina B₁₂.

Molti medicinali citotossici, inibitori diretti o indiretti della sintesi del DNA, sono causa di macrocitosi (idrossicarbamide, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Questi casi di macrocitosi non devono essere trattati con disodio levofolinato.

Pazienti epilettici

Nei pazienti epilettici trattati con fenobarbitale, fenitoina, primidone e succinimidi vi è il rischio di un aumento della frequenza degli attacchi a causa della riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali antiepilettici. Si raccomanda il monitoraggio clinico, se possibile il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e, ove necessario, la correzione della dose del medicinale antiepilettico durante la somministrazione del disodio levofolinato e dopo la sua sospensione (vedere paragrafo 4.5).

Disodio levofolinato/5-fluorouracile

Nel regime di associazione con il 5-fluorouracile, il profilo di tossicità di quest'ultimo può essere accresciuto o spostato dal disodio levofolinato, in particolare nei pazienti anziani o debilitati. Leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea sono le manifestazioni più comuni e possono essere dose-limitanti. Quando si utilizzano disodio levofolinato e 5-fluorouracile in associazione, in caso di tossicità la dose del 5-fluorouracile deve essere ridotta in misura maggiore rispetto a quando viene usato da solo.

La tossicità gastrointestinale si osserva più spesso e può essere più grave o addirittura potenzialmente fatale (soprattutto stomatite e diarrea). Nei casi gravi il trattamento consiste nella sospensione del 5-fluorouracile e del disodio levofolinato e nella terapia di supporto per via endovenosa.

Non si deve mai iniziare o proseguire il trattamento di associazione con 5-fluorouracile e disodio levofolinato nei pazienti con sintomi di tossicità gastrointestinale, indipendentemente dalla loro gravità, fino alla completa risoluzione di tutti i sintomi suddetti.

La diarrea può essere un segno di tossicità gastrointestinale per cui i pazienti che presentano diarrea devono essere sottoposti a un attento monitoraggio fino alla completa risoluzione dei sintomi, per il rischio di un rapido peggioramento clinico che può portare alla morte. Qualora si verificano diarrea e/o stomatite si consiglia di ridurre la dose del 5-fluorouracile fino alla completa risoluzione dei sintomi. Gli anziani e i pazienti con basso rendimento fisico a causa della malattia sono particolarmente predisposti a questo tipo di tossicità per cui è necessario procedere con particolare cautela nel trattare questi pazienti.

Ai pazienti devono essere date istruzioni affinché si rivolgano immediatamente al medico curante qualora comparisse stomatite (ulcere di intensità lieve o moderata) e/o diarrea (feci liquide o movimenti intestinali due volte al giorno) (vedere anche paragrafo 4.2).

Particolare cautela è necessaria nel trattamento dei pazienti anziani o debilitati o che siano stati sottoposti in precedenza a radioterapia; questi pazienti infatti potrebbero essere più a rischio di tossicità grave, per cui si raccomanda di iniziare con una dose ridotta di 5-fluorouracile.

Disodio levofolinato/metotrexato

Il disodio levofolinato non deve essere somministrato contemporaneamente a un antineoplastico antagonista dell'acido folico (es. metotrexato) per modificarne o annullarne la tossicità clinica; così facendo si potrebbe neutralizzare l'effetto terapeutico dell'antagonista, tranne che nel caso di sovradosaggio dell'antagonista dell'acido folico (vedere di seguito).

Per indicazioni specifiche circa la riduzione della tossicità del metotrexato consultare il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati come il metotrexato deve essere trattato in tempi rapidi come un'emergenza medica. All'aumentare dell'intervallo di tempo tra la somministrazione del metotrexato e il recupero con disodio levofolinato si riduce l'efficacia del disodio levofolinato nel neutralizzare la tossicità. Il monitoraggio della concentrazione sierica del metotrexato è essenziale per determinare la dose e la durata ottimali del trattamento con disodio levofolinato. Il ritardo nell'escrezione del metotrexato potrebbe essere dovuto ad accumulo nel terzo spazio (ascite, effusioni pleuriche), insufficienza renale, idratazione insufficiente o somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei o di salicilati. In tali circostanze potrebbero essere indicate dosi più elevate di disodio levofolinato o una somministrazione più prolungata.

Il disodio levofolinato non ha alcun effetto sulle tossicità non ematologiche del metotrexato, come la nefrotossicità conseguente alla precipitazione del metotrexato e/o dei metaboliti nel rene. I pazienti nei quali si osserva un ritardo dell'eliminazione iniziale del metotrexato possono sviluppare un'insufficienza renale reversibile e tutte le forme di tossicità associate al metotrexato (consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto del metotrexato). La presenza di insufficienza renale, preesistente o indotta dal metotrexato, può essere associata al ritardo nell'escrezione del metotrexato e potrebbe accrescere il bisogno di dosi più elevate o di un uso più prolungato del disodio levofolinato.

Si deve evitare una somministrazione eccessiva di disodio levofolinato che potrebbe compromettere l'attività antitumorale del metotrexato, soprattutto nei tumori del SNC dove il disodio folinato si accumula dopo cicli ripetuti.

La resistenza al metotrexato conseguente a una riduzione del trasporto attraverso la membrana implica anche la resistenza al recupero con acido folinico, dal momento che entrambi i medicinali condividono lo stesso sistema di trasporto.

Quando si osservano alterazioni dei dati di laboratorio o tossicità cliniche si deve sempre prendere in considerazione la possibilità che il paziente stia assumendo altri medicinali che interagiscono con il metotrexato (per esempio medicinali che potrebbero interferire con l'eliminazione del metotrexato o con il suo legame con l'albumina).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il disodio levofolinato è un antidoto agli antagonisti dell'acido folico come il metotrexato. Un sovradosaggio di disodio levofolinato che segue l'impiego del metotrexato può determinare una perdita dell'effetto della terapia con il metotrexato ("sovra-recupero").

Quando il disodio levofolinato viene somministrato in concomitanza con un antagonista dell'acido folico (es. cotrimoxazolo, pirimetamina), l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o completamente neutralizzata.

È stato dimostrato che la somministrazione concomitante di disodio levofolinato con 5-fluorouracile potenzia l'efficacia e la tossicità del 5-fluorouracile. Casi di diarrea potenzialmente fatale sono stati osservati somministrando 600 mg/m² di 5-fluorouracile (in bolo e.v. una volta alla settimana) in concomitanza con disodio levofolinato. Quando si utilizzano in associazione disodio levofolinato e

5-fluorouracile, è necessario ridurre la dose del 5-fluorouracile in misura maggiore di quando lo si impiega da solo (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Il disodio levofolinato potrebbe ridurre l'effetto di sostanze antiepilettiche come fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimide e potrebbe aumentare la frequenza degli attacchi; è possibile infatti osservare una riduzione dei livelli plasmatici dei medicinali anticonvulsivanti induttori enzimatici dal momento che i folati, in quanto cofattori, aumentano il metabolismo epatico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono studi clinici adeguati e ben controllati condotti su donne in gravidanza o durante l'allattamento. Non sono stati condotti studi formali con disodio levofolinato sulla tossicità riproduttiva negli animali. Non vi sono indicazioni che l'acido folinico induca effetti nocivi se somministrato in gravidanza. Durante la gravidanza il metotrexato deve essere somministrato solo in caso di assoluta necessità, soppesando i benefici del medicinale per la madre rispetto ai possibili rischi per il feto. Qualora si proceda al trattamento con metotrexato o con altri antagonisti dei folati nonostante la gravidanza, non vi sono limitazioni all'uso di disodio levofolinato per ridurre la tossicità o neutralizzarne gli effetti.

L'uso del 5-fluorouracile è solitamente controindicato durante la gravidanza e l'allattamento; ciò vale anche per l'uso associato di disodio levofolinato e 5-fluorouracile.

Consultare anche i riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali che contengono metotrexato, altri antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

Allattamento

Non è noto se il disodio levofolinato venga escreto nel latte materno. Il disodio levofolinato da solo può essere utilizzato durante l'allattamento al seno se considerato necessario in base alle indicazioni terapeutiche.

Tuttavia, il metotrexato o il 5-fluorouracile sono escreti nel latte materno ed entrambi i principi attivi sono controindicati durante l'allattamento. Prima di avviare tale trattamento, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'acido folinico da solo sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale.

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

Disodio levofolinato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. È probabile che le condizioni generali del paziente abbiano un ruolo più pronunciato rispetto agli effetti indotti da questo medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenze

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tutte le indicazioni terapeutiche

Disturbi del sistema immunitario	<u>Molto raro</u> Reazioni allergiche comprese le reazioni anafilattoidi/anafilattiche e l'orticaria
Disturbi psichiatrici	<u>Raro</u> Insonnia, agitazione e depressione dopo somministrazione di dosi elevate
Patologie del sistema nervoso	<u>Raro</u> Aumento della frequenza degli attacchi epilettici (vedere anche paragrafo 4.5)
Patologie gastrointestinali	<u>Raro</u> Patologie gastrointestinali dopo somministrazione di dosi elevate
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Non comune</u> Dopo la somministrazione di disodio levofolinato come soluzione iniettabile è stata osservata febbre

Terapia di associazione con 5-fluorouracile

Di solito il profilo di sicurezza dipende dal regime posologico del 5-fluorouracile utilizzato, a causa del potenziamento degli effetti tossici indotti dal 5-fluorouracile.

Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Molto comune</u> Insufficienza midollare, compresi casi letali
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Non noto</u> Iperammoniemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Comune</u> Eritrodisestesia palmo-plantare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comune</u> Mucosite, comprese stomatite e cheilite. Si sono verificati decessi a causa della mucosite.

Regime mensile:

Patologie gastrointestinali	<u>Molto comune</u> Vomito e nausea
-----------------------------	--

Nessun potenziamento di altri effetti tossici indotti dal 5-fluorouracile (es. neurotossicità).

Regime settimanale:

Patologie gastrointestinali	<u>Molto comune</u> Diarrea con tossicità di grado elevato e disidratazione che implica il ricovero in ospedale per il trattamento, e perfino il decesso
-----------------------------	---

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riportate conseguenze in pazienti ai quali erano state somministrate quantità di disodio levofolinato notevolmente superiori alla dose consigliata.

Non esiste un antidoto specifico.

Quando si utilizza il metotrexato, un sovradosaggio di disodio levofolinato può comportare una riduzione dell'efficacia del metotrexato ("sovra-recupero").

In caso di sovradosaggio dell'associazione di 5-fluorouracile e disodio levofolinato, seguire le istruzioni per il sovradosaggio del 5-fluorouracile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti detossificanti per il trattamento antineoplastico, codice ATC: V 03 AF

Meccanismo d'azione

L'acido folinico è il derivato formilico dell'acido tetraidrofolico, vale a dire la forma attiva dell'acido folico. L'acido levofolinico è l'l-isomero biologicamente attivo dell'acido folinico racemico. Esso interviene in diversi processi metabolici, tra i quali la sintesi delle purine, la sintesi dei nucleotidi pirimidinici e il metabolismo degli aminoacidi.

Effetti farmacodinamici

Razionale biochimico per la terapia di salvataggio dopo metotrexato con disodio levofolinato
L'acido levofolinico viene spesso utilizzato per ridurre la tossicità e neutralizzare l'attività degli antagonisti dei folati, come il metotrexato. L'acido levofolinico e gli antagonisti dei folati condividono lo stesso trasportatore di membrana e competono per il trasporto all'interno delle cellule, stimolando l'efflusso degli antagonisti dei folati. Inoltre protegge le cellule dagli effetti degli antagonisti dei folati rimpiazzando il pool ridotto dei folati. L'acido levofolinico non necessita della riduzione da parte dell'enzima diidrofolato reduttasi, per cui agisce come una fonte pre-ridotta di tetraidrofolato che in quanto tale può aggirare il blocco della diidrofolato reduttasi da parte degli antagonisti dei folati e quindi rappresentare una fonte per le diverse forme di coenzimi dell'acido folico.

Razionale biochimico per l'associazione del disodio levofolinato con il 5-fluorouracile:

Il 5-fluorouracile è in grado di inibire la sintesi del DNA legandosi all'enzima timidilato sintetasi. L'associazione del disodio levofolinato con il 5-fluorouracile dà luogo alla formazione di un complesso ternario stabile costituito dalla timidilato sintetasi, dal 5-fluoro-desossiridinmonofosfato e dal 5,10-metiltetraidrofolato. In questo modo la timidilato sintetasi viene bloccata in larga misura, potenziando l'inibizione della biosintesi del DNA; ne consegue un aumento della citotossicità rispetto alla monoterapia con 5-fluorouracile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il disodio levofolinato è bioequivalente al calcio levofolinato e al disodio folinato in forma racemica per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche dell'acido levofolinico e del principale metabolita attivo, l'acido 5-metiltetraidrofolico, dopo somministrazione endovenosa della stessa dose molare dell'isomero attivo.

Distribuzione

Il legame proteico dell'acido levofolinico è del 27% circa. Il volume di distribuzione è di circa 17,5 litri.

Biotrasformazione

La forma isomerica attiva, acido levofolinico (acido l-5-formil tetraidrofolico), viene rapidamente metabolizzata ad acido 5-metiltetraidrofolico nel fegato. Si suppone che questa conversione non dipenda dalla presenza della diidrofolato reductasi.

Eliminazione

Il 20% circa di una dose somministrata per via endovenosa viene escreta immodificata come acido levofolinico nelle urine. La clearance dell'acido levofolinico è di circa 205 ml/min. Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita dell'acido levofolinico e del metabolita attivo acido 5-metiltetraidrofolico, è rispettivamente di 0,5 ore e 6,5 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati test di tossicità sull'uso associato al 5-fluorouracile.

Non sono disponibili ulteriori informazioni di interesse del medico prescrittore che non siano già state incluse nei rispettivi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la miscelazione con 5-fluorouracile o diluito con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) oppure con una soluzione di glucosio al 5% (vedere paragrafo 6.6):

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a 20 - 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi di conservazione durante l'uso e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che di solito non dovrebbero superare le 24 ore a 2 - 8 °C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolore di tipo I con tappi in gomma bromobutilica e cappucci a strappo in alluminio.

Formati delle confezioni: flaconcini da 1 ml, 4 ml o 9 ml di soluzione iniettabile o per infusione in confezioni da 1 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sodio Levofolinato medac si somministra per via endovenosa: per iniezione in forma non diluita, oppure per infusione dopo la diluizione. La preparazione della soluzione per infusione deve avvenire in condizioni di asepsi. La soluzione iniettabile o per infusione può essere diluita in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o in una soluzione di glucosio allo 5%.

Sodio Levofolinato medac è compatibile con il 5-fluorouracile.

Utilizzare solo soluzioni limpide senza particelle visibili.

Solo monouso. 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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042013019 "50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 1 ml
042013021 "50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 4 ml
042013033 "50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino in vetro da 9 ml
042013045 "50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino in vetro da 1 ml
042013058 "50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino in vetro da 4 ml
042013060 "50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino in vetro da 9 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Gennaio 2013

Data del rinnovo più recente: 23 Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO