

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcio Folinato Sandoz 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 19,1 mg di calcio folinato pentaidrato (equivalente ad acido folinico mg 15).

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa contiene 220,1 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Calcio Folinato Sandoz è specificamente indicato come antidoto a dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e nella riduzione degli effetti tossici indotti da aminopterine e da metotressato.

Calcio Folinato Sandoz è inoltre indicato in tutte le forme anemiche da carenza di folati, quali quelle dell'infanzia, della gravidanza, della sprue e nell'anemia megaloblastica, dovute a deficienza congenita di diidrofolato- reductasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il Calcio folinato somministrato per via orale si è dimostrato efficace nel migliorare l'indice terapeutico del metotressato, contrastandone allo stesso tempo l'aumento degli effetti tossici dovuti alla somministrazione ad alte dosi.

A questo scopo Calcio Folinato Sandoz deve essere somministrato entro 6/24 ore dall'infusione di metotressato. La dose e la posologia usati dipendono dalla concentrazione di metotressato nel sangue e il monitoraggio plasmatico del medicinale è essenziale.

La terapia deve tuttavia essere eseguita in base ad un protocollo specifico, definito di volta in volta, in funzione della comparsa di tossicità.

Nei casi di sovradosaggio di metotressato, trimetoprim o pirimetamina, Calcio Folinato agisce da antidoto specifico, neutralizzando gli effetti tossici dell'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente.

Nel caso di sovradosaggio accidentale di metotressato, il medicinale deve essere somministrato entro la prima ora in dosi uguali o superiori a quelle del metotressato poichè la sua somministrazione in tempi successivi risulta meno efficace. L'acido folinico, infatti, compete con il metotressato per i siti attivi di trasporto nella cellula e la loro saturazione comporta una diminuzione della concentrazione intracellulare di metotressato.

Nella terapia delle anemie megaloblastiche il trattamento per os prevede l'assunzione di una compressa al giorno (15 mg.) per 10/15 giorni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Trattamento dell'anemia pernicioso o di altre anemie megaloblastiche dovute a carenza di vitamina B12, se non in associazione alla medesima.

Per l'utilizzo del calcio folinato con il metotressato durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti metotressato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il calcio folinato deve essere usato in associazione con il metotressato 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. E' raccomandato il monitoraggio clinico, possibilmente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e, se necessario, l'adeguamento del dosaggio del medicinale anti-epilettico durante la somministrazione di calcio folinato e dopo la sua interruzione (vedere anche paragrafo 4.5).

Convulsioni e/o sincope sono stati riportati raramente in pazienti portatori di tumore in trattamento con calcio 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 folinato può "mascherare" l'anemia perniciosa ed altre anemie megaloblastiche che derivano dalla carenza di vitamina B12.

L'uso di Calcio Folinato Sandoz è una terapia impropria dell'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche conseguenti a carenza di vitamina B12: può comportare la remissione ematica, senza arrestare la progressione delle manifestazioni neurologiche. La terapia va pertanto condotta sotto controllo ematologico.

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

Nel somministrare il medicinale deve essere fatta particolare attenzione al pericolo di eventuali reazioni allergiche o effetti indesiderati.

Calcio folinato/metotressato

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

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

Il calcio folinato non ha alcun effetto sulla tossicità non ematologica del metotressato come la nefrotossicità generata dalla precipitazione del metotressato e/o del suo metabolita nel rene. I pazienti in cui si osserva un ritardo dell'eliminazione precoce del metotressato, hanno più probabilità di sviluppare insufficienza renale reversibile e tutte le tossicità associate al metotressato (vedere scheda tecnica del metotressato).

La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da metotressato è potenzialmente associata con il ritardo dell'escrezione di metotressato e può aumentare la necessità di dosi maggiori o di un uso più prolungato di calcio folinato.

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

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

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

Test di laboratorio

Terapia con Metotressato/Calcio Folinato

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

pH delle urine: in casi di sovradosaggio da metotressato e di una ritardata escrezione, monitorare in maniera appropriata per assicurare il mantenimento di un pH > 7,0.

Questo medicinale contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

Il calcio folinato può diminuire gli effetti di sostanze antiepilettiche: fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimide e può aumentare la frequenza di crisi epilettiche (una diminuzione dei livelli plasmatici dei medicinali anticonvulsivanti induttori enzimatici può essere osservata a causa dell'aumentato metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La somministrazione di acido folico può migliorare o normalizzare le forme di anemia in gravidanza dovute all'aumentato fabbisogno di folati.

Allattamento

Il calcio folinato può essere escreto nel latte materno e deve essere somministrato solo quando i benefici del farmaco per la madre superano i possibili rischi per il feto

Il calcio folinato può essere usato durante l'allattamento quando è ritenuto necessario in accordo alle indicazioni terapeutiche.

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

Non ci sono evidenze che il calcio folinato abbia un effetto sulle capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso di Calcio Folinato Sandoz sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Le seguenti convenzioni sulla frequenza vengono prese come base per la descrizione degli eventi avversi: 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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione in seguito alla somministrazione di alte dosi.

Patologie del sistema nervoso

Raro: aumento della frequenza di attacchi epilettici, convulsioni (vedere anche paragrafo 4.5), sincope.

Patologie gastrointestinali

Raro: disturbi gastrointestinali in seguito alla somministrazione di alte dosi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: cheilite.

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

Sono stati riportati quali febbre ipotensione arteriosa, tachicardia.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanza disintossicante per trattamenti citostatici;

Codice ATC: V03AF03.

Il Calcio Folinato è un metabolita attivo dell'acido folico. Esso è in grado di diminuire gli effetti tossici dovuti agli antagonisti dell'acido folico, che inibiscono le deidrofolato-reduttasi (DHFR), enzima responsabile della conversione dell'acido folico in folati ridotti.

Il Calcio folinato, scavalcando il blocco enzimatico, è in grado di rimpiazzare i folati ridotti, anche in presenza di antifolati.

Nel caso del metotressato somministrato ad alte dosi, l'uso del Calcio Folinato può comportare, oltre alla diminuzione degli effetti tossici, un miglioramento della attività terapeutica del medicinale.

Calcio Folinato Sandoz è inoltre indicato in tutte le forme anemiche dovute a carenza di acido folico, poiché svolge un ruolo importante nella sintesi delle nucleoproteine e nel mantenimento di una normale eritropoiesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In vivo il folinato di calcio è rapidamente convertito in altri derivati dell'acido tetraidrofolico, dei quali il 5-metiltetraidrofolato è la principale forma di trasporto dei folati nell'organismo.

La somministrazione orale di una dose di 15 mg è seguita da un rapido assorbimento e determina uno spiccato aumento della folatemia dopo 60 minuti.

Il tempo di emivita nel plasma come N-formil-tetraidrofolato è di 45 minuti, mentre il picco massimo di folatemia serica, dovuto al 5-metiltetraidrofolato si ha dopo 2/3 ore.

L'acido tetraidrofolico ed i suoi derivati sono distribuiti in tutti i tessuti dell'organismo, con una concentrazione massima nel fegato, pari alla metà dell'intero pool dei folati.

Il folinato di calcio è escreto nelle urine principalmente come 10-formiltetraidrofolato e 5/10-meteniltetraidrofolato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il folinato di calcio è generalmente ben tollerato.

La DL₅₀ per e.v. nel topo è di 732 mg/Kg. Per os. la DL₅₀ è superiore a 7000 mg/Kg nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato, lattosio monoidrato, amido di mais.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente blister da 10 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento e la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA) Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 028367011 – 15 mg compresse, 10 compresse in blister

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 1993 / Aprile 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO