

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Calcio Levofolinato Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 12,71 mg di calcio levofolinato 5 H₂O, equivalenti a 10 mg di acido levo-folinico.

Una fiala/flaconcino da 5 ml contiene 50 mg di acido levo-folinico.

Una fiala da 10 ml contiene 100 mg di acido levo-folinico.

Una fiala da 17,5 ml contiene 175 mg di acido levo-folinico.

Una fiala da 20 ml contiene 200 mg di acido levo-folinico.

Eccipienti con effetti noti: cloruro di sodio e idrossido di sodio (meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè il medicinale è praticamente “privo di sodio”).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida, di colore giallastro.

Osmolarità: 291-301 mOsm

pH 6,5-8,5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) è indicato:

- per diminuire la tossicità e contrastare l'azione degli antagonisti dell'acido folico, come metotressato, nella terapia citotossica e nel sovradosaggio negli adulti e nei bambini. Nell'ambito della terapia citotossica questa procedura è comunemente nota come “salvataggio (*rescue*) con acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato)”.
- in combinazione con 5-fluorouracile nella terapia citotossica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può essere somministrato solo per via endovenosa o intramuscolare. Nel caso di somministrazione endovenosa non devono essere iniettati più di 160 mg di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) al minuto, a causa del contenuto di calcio della soluzione.

AT/H/0434/001/MR

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per l'infusione endovenosa l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può essere diluito prima dell'uso con una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o una soluzione di glucosio al 5%. Vedere anche i paragrafi 6.3 e 6.6.

Posologia

“Salvataggio” (rescue) con acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) nella terapia con metotressato.

Poiché il regime di dosaggio di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) usato come “salvataggio” dipende fortemente dalla posologia e dal modo di somministrazione di metotressato (dosi intermedie o elevate), il regime di dosaggio di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) usato come “salvataggio” sarà stabilito in base al protocollo di metotressato. Pertanto, per la posologia e il modo di somministrazione di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) è meglio fare riferimento al protocollo applicato a metotressato (dosi intermedie o elevate).

Le seguenti linee guida possono servire come descrizione approssimativa dei regimi.

Il “rescue” con acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) deve essere effettuato mediante somministrazione parenterale nei pazienti affetti da sindromi da malassorbimento o da altri disturbi gastrointestinali a causa dei quali l'assorbimento enterico non è garantito. I dosaggi superiori a 12,5-25 mg devono essere somministrati per via parenterale, a causa dell'assorbimento enterico saturabile di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato).

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) come “rescue” nella terapia con metotressato: dopo la somministrazione di dosi elevate di metotressato per osteosarcoma: età pari o superiore a 6 anni, 7,5 mg (circa 5 mg/m²) per via endovenosa ogni 6 ore per 10 dosi, iniziando 24 ore dopo l'inizio dell'infusione di metotressato; la dose *rescue* si basa su un dosaggio di metotressato di 12 g/m², somministrati mediante infusione endovenosa di 4 ore; si suggeriscono idratazione e alcalinizzazione urinaria (pH 7 o superiore); proseguire finché il livello di metotressato non scende sotto i 5 x 10⁽⁻⁸⁾ M (0,05 µmol).

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) come “rescue” è necessario quando metotressato viene somministrato a dosi superiori a 500 mg/m² di superficie corporea e deve essere preso in considerazione con dosi da 100 a 500 mg/m² di superficie corporea.

Il dosaggio e la durata di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) come “rescue” dipendono principalmente dal tipo e dal dosaggio della terapia con metotressato, dalla comparsa di eventuali sintomi di tossicità e dalla capacità individuale di eliminazione di metotressato. Come regola generale la prima dose di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) è di 7,5 mg (3-6 mg/m²) e va somministrata 12-24 ore (24 ore al più tardi) dopo l'inizio dell'infusione di metotressato. La stessa dose va somministrata ogni 6 ore per un periodo di 72 ore. Dopo ripetute dosi parenterali il trattamento può essere commutato alla forma orale.

Oltre alla somministrazione di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato), anche le misure che assicurano una rapida escrezione di metotressato (mantenimento di una elevata produzione di urina e alcalinizzazione delle urine) sono parti integranti del trattamento di “rescue” con acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato). La funzione renale deve essere monitorata mediante misurazioni giornaliere della creatinina sierica.

Il livello residuo di metotressato deve essere misurato 48 ore dopo l’inizio dell’infusione di metotressato. Se il livello residuo di metotressato è $>0,5 \mu\text{mol/l}$, il dosaggio di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) deve essere aggiustato in base alla seguente tabella.

| | |
|---|--|
| Livello ematico residuo di metotressato 48 ore dopo l’inizio della sua somministrazione | Ulteriori dosi di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) da somministrare ogni 6 ore per 48 ore o fino a quando il livello di metotressato è inferiore a $0,05 \mu\text{mol/l}$ |
| $\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$ | $7,5 \text{ mg/m}^2$ |
| $\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$ | 50 mg/m^2 |
| $\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$ | 100 mg/m^2 |

Qualora si sospetti un sovradosaggio di metotressato, la dose di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) deve essere pari ad almeno il 50% di quella di metotressato che ha causato il sovradosaggio e deve essere somministrato nella prima ora.

In combinazione con 5-fluorouracile nella terapia citotossica

Sono stati usati regimi diversi e dosaggi diversi, nessuno dei quali ha dimostrato di essere quello ottimale.

I seguenti regimi sono stati usati negli adulti e negli anziani nel trattamento del tumore colon-rettale avanzato o metastatico e sono indicati a titolo esemplificativo. Non ci sono dati relativi all’uso di queste combinazioni nei bambini:

Regime bisettimanale

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) 100 mg/m^2 mediante infusione endovenosa di 2 ore, seguita da iniezione in bolo di 400 mg/m^2 di 5-fluorouracile e da un’infusione di 22 ore di 5-FU (600 mg/m^2) per 2 giorni consecutivi, ogni 2 settimane nei giorni 1 e 2.

Regime settimanale

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) in una dose da 10 mg/m^2 somministrata come iniezione endovenosa in bolo o da $100\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ somministrata come infusione endovenosa di 2 ore con 500 mg/m^2 di 5-fluorouracile somministrati come iniezione endovenosa in bolo durante o al termine dell’infusione di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato).

Regime mensile

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) 10 mg/m² somministrato come iniezione endovenosa in bolo o 100-250 mg/m² somministrati come infusione endovenosa nell'arco di 2 ore, immediatamente seguiti da 425 o 370 mg/m² di 5-fluorouracile somministrati come iniezione endovenosa in bolo per 5 giorni consecutivi.

Nel caso di una terapia di combinazione con 5-fluorouracile, potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di 5-fluorouracile e modificare il periodo libero dal trattamento, in funzione delle condizioni del paziente, della risposta al trattamento e/o dell'insorgenza di tossicità dose-limitante. Non è necessario ridurre la dose di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato).

Il numero dei cicli di ripetizione è a discrezione del medico curante.

Come antidoto agli antagonisti dell'acido folico trimetrexato, trimetoprim e pirimetamina

Tossicità da trimetrexato

Prevenzione

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) deve essere somministrato ogni giorno durante il trattamento con trimetrexato e per 72 ore dopo l'ultima dose di trimetrexato. Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può essere somministrato per via endovenosa alla dose di 10 mg/m² per 5-10 minuti ogni 6 ore per una dose totale giornaliera di 40 mg/m², oppure per via orale in 4 dosi, somministrate a intervalli di tempo uguali, per una dose giornaliera totale di 10 mg/m². Le dosi giornaliere di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) devono essere aggiustate in funzione della tossicità ematologica di trimetrexato.

Sovradosaggio (si verifica probabilmente con dosi di trimetrexato superiori a 90 mg/m² senza somministrazione concomitante di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato)):

Dopo l'interruzione di trimetrexato: somministrazione di 20 mg/m² di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) per via endovenosa ogni 6 ore per 3 giorni.

Tossicità da trimetoprim

Dopo l'interruzione di trimetoprim: somministrazione di 1,5-5 mg/die di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) fino alla normalizzazione del quadro ematico.

Tossicità da pirimetamina

Nel caso di un trattamento con pirimetamina a dosi elevate o nel caso di un trattamento più prolungato con dosi basse, devono essere somministrati in concomitanza 2,5-25 mg/die di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato), a seconda dei risultati delle conte ematiche del sangue periferico.

Popolazione pediatrica

Non esistono dati sufficienti relativi all'uso nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota ad acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anemia perniciosa o altre anemie dovute a carenza di vitamina B₁₂.

Per quanto riguarda l'uso di acido levo-folinico con metotressato o 5-fluorouracile durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6, "Fertilità, gravidanza e allattamento" e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti metotressato e 5-fluorouracile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può essere somministrato solo mediante iniezione intramuscolare o endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. Quando l'acido folinico è stato somministrato per via intratecale in seguito a un sovradosaggio intratecale di metotressato è stato riportato il decesso del paziente.

In generale

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) deve essere usato in combinazione con antagonisti dell'acido folico, come per esempio metotressato, o con fluoropirimidine, come per esempio 5-fluorouracile, solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici nei pazienti oncologici.

Il trattamento con acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può mascherare l'anemia perniciosa o altre anemie causate da carenza di vitamina B₁₂.

Molti medicinali citotossici - inibitori diretti o indiretti della sintesi del DNA - provocano macrocitosi (idrossicarbamide, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Tale macrocitosi non deve essere trattata con acido folinico.

Nei pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide sussiste il rischio di un aumento della frequenza delle crisi epilettiche, causato dalla diminuzione delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci anti-epilettici. Durante la somministrazione e dopo la sospensione di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) si raccomanda il monitoraggio clinico, eventualmente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e, se necessario, l'aggiustamento della dose del farmaco antiepilettico (vedere anche il paragrafo 4.5).

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato)/5-fluorouracile

Acido levo-folinico (come levofolinato di calcio) può aumentare il rischio di tossicità da 5-fluorouracile, in particolare nei pazienti anziani e debilitati. Le manifestazioni più comuni che possono essere dose-limitanti sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea. Quando, in caso di tossicità, l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) e 5-fluorouracile vengono utilizzati in combinazione, il dosaggio di 5-

fluorouracile deve essere ridotto maggiormente rispetto a quando 5-fluorouracile viene usato in monoterapia.

Il trattamento combinato con 5-fluorouracile e acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) non deve essere iniziato né mantenuto nei pazienti con sintomi di tossicità gastrointestinale, indipendentemente dalla gravità, fino alla completa risoluzione di tutti questi sintomi.

Poiché la diarrea può essere un segno di tossicità gastrointestinale, i pazienti con diarrea devono essere attentamente monitorati fino alla completa risoluzione dei sintomi, dato che può verificarsi un rapido deterioramento clinico che può anche rivelarsi fatale. Se insorgono diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre la dose di 5-FU fino alla completa scomparsa dei sintomi. In particolare gli anziani e i pazienti con scarsa salute generale corrono un rischio maggiore di sviluppare queste tossicità, a causa delle loro condizioni. Pertanto quando si trattano questi pazienti si deve prestare particolare attenzione.

Nel caso di anziani e di pazienti che sono stati sottoposti a radioterapia preliminare, si raccomanda di iniziare il trattamento con un dosaggio ridotto di 5-fluorouracile.

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) non può essere miscelato con 5-fluorouracile nella stessa linea di iniezione o infusione endovenosa.

Nei pazienti trattati con la combinazione di 5-fluorouracile/acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) devono essere monitorati i livelli di calcio e devono essere loro somministrati integratori di calcio nel caso questi livelli siano troppo bassi.

Acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato)/metotressato

Per informazioni specifiche riguardanti la riduzione della tossicità da metotressato, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di metotressato.

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) non ha alcun effetto sulle tossicità non ematologiche di metotressato, come la nefrotossicità derivante dalla precipitazione di metotressato e/o del suo metabolita nei reni. È molto probabile che i pazienti che manifestano un ritardo nell'eliminazione precoce di metotressato sviluppino insufficienza renale reversibile e una qualsiasi delle tossicità associate a metotressato (fare riferimento all'RCP di metotressato). La presenza di insufficienza renale pre-esistente o indotta da metotressato è potenzialmente associata a una ritardata escrezione di metotressato e può determinare la necessità di dosi maggiori o di un uso più prolungato di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato).

Dosi eccessive di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) devono essere evitate, poiché possono compromettere l'attività antitumorale di metotressato, in particolare nel caso di tumori del sistema nervoso centrale, nel quale l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) si accumula dopo ripetuti cicli di trattamento.

La resistenza a metotressato come conseguenza di un ridotto trasporto di membrana implica anche resistenza all'acido folinico usato come "rescue", poiché entrambi i medicinali hanno lo stesso meccanismo di trasporto.

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come metotressato, deve essere trattato come un'emergenza medica. Poiché aumenta l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotressato e quella di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) usato come "rescue", diminuisce l'efficacia di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) nel contrastare la tossicità.

Quando si osservano anomalie di laboratorio o tossicità cliniche si deve sempre prendere in considerazione la possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con metotressato (per esempio medicinali che possono interferire con l'eliminazione di metotressato o legarsi all'albumina sierica).

Calcio Levofolinato Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Quando l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) viene somministrato in combinazione con un antagonista dell'acido folico (per esempio cotrimossazolo, pirimetamina), l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o perfino neutralizzata del tutto.

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può diminuire l'efficacia dei farmaci antiepilettici (fenobarbital, primidone, fenitoina e succinimide) e può pertanto aumentare la frequenza delle crisi epilettiche (si potrebbe osservare una diminuzione dei livelli plasmatici degli induttori enzimatici anticonvulsivanti, poiché il metabolismo epatico aumenta a causa del fatto che i folati sono uno dei co-fattori) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

L'uso concomitante di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) e 5-fluorouracile aumenta la tossicità di 5-fluorouracile (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8), tegafur e capecitabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza o in allattamento. Non sono stati condotti studi formali di tossicità riproduttiva negli animali con acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato). Non vi sono indicazioni che l'acido folico induca effetti dannosi se somministrato durante la gravidanza. Durante la gravidanza il metotressato deve essere somministrato esclusivamente per le indicazioni in cui i benefici del farmaco per la madre siano stati valutati contro i possibili rischi per il feto. Se il trattamento con metotressato o altri antagonisti dell'acido folico avviene nonostante la gravidanza o l'allattamento, non ci sono limitazioni per quanto riguarda

l'uso di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) per diminuirne la tossicità o per contrastarne gli effetti.

L'uso di 5-fluorouracile e metotressato è generalmente controindicato durante la gravidanza e l'allattamento; questo vale anche per l'uso combinato di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) con 5-fluorouracile o metotressato. Fare anche riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti metotressato, altri antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

Allattamento

Non è noto se l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) venga escreto o meno nel latte materno umano. L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può essere utilizzato durante l'allattamento, se questo è ritenuto necessario sulla base delle indicazioni terapeutiche.

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

Non vi è alcuna indicazione che l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) abbia effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono elencate secondo la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Tutte le indicazioni terapeutiche

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni anafilattoidi/anafilattiche (incluso shock)

Non nota: reazioni allergiche, orticaria

Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo la somministrazione di dosi elevate

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie gastrointestinali

Raro: disturbi gastrointestinali dopo la somministrazione di dosi elevate

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: febbre

Nei pazienti trattati con l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) in combinazione con altri agenti noti per essere associati a questi disturbi sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e necrolisi epidermica tossica (NET), alcuni dei quali fatali. In questi casi non può essere escluso un ruolo contributivo da parte dell'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato).

Terapia di combinazione con 5-fluorouracile

Patologie gastrointestinali

Molto comune: vomito, nausea e diarrea

La diarrea associata ai livelli più elevati di tossicità e la disidratazione possono determinare la necessità di ricoverare il paziente in ospedale e possono perfino provocarne il decesso.

Patologie epatobiliari

Non nota: iperammonemia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: eritrodisestesia palmo-plantare

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: (grave) effetto tossico sulla mucosa; mucosite, comprese stomatite e cheilite

In seguito a tossicità gastrointestinale (in prevalenza mucosite e diarrea) e mielosoppressione si sono verificati decessi.

Nei pazienti trattati con l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) in combinazione con 5-FU sono stati segnalati casi di reazioni allergiche e reazioni anafilattoidi.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono state segnalazioni di effetti nei pazienti che avevano ricevuto una quantità di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) significativamente più elevata di quella raccomandata. Tuttavia, una quantità eccessiva di acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) può neutralizzare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

In caso di sovradosaggio della combinazione 5-fluorouracile e acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato), devono essere seguite le indicazioni relative al sovradosaggio di 5-fluorouracile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti disintossicanti per il trattamento antineoplastico

Codice ATC: V03AF04

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) è l'isomero L attivo dell'acido 5-formil-tetraidrofolico (acido folinico) e un co-enzima essenziale per la sintesi degli acidi nucleici nella terapia citotossica.

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) viene spesso utilizzato allo scopo di ridurre e contrastare l'azione degli antagonisti dei folati, come metotressato. L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) e gli antagonisti dei folati condividono lo stesso sistema di trasporto di membrana e competono per il trasporto nelle cellule, il che stimola l'efflusso degli antagonisti dei folati. Inoltre l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) protegge le cellule dagli effetti degli antagonisti dei folati, rifornendo le riserve di folati ridotti. L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) serve come fonte pre-ridotta di folato H₄; può pertanto bypassare un blocco degli antagonisti dei folati e fornire una fonte per le varie forme co-enzimatiche di acido folico.

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) è anche frequentemente usato per la modulazione biochimica di fluoropiridina (5-FU), per potenziarne l'attività citotossica. 5-FU inibisce la timidilato-sintetasi (TS), un enzima chiave per la biosintesi delle pirimidina, e l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) potenzia l'inibizione della TS aumentando le riserve di folati intracellulari, stabilizzando quindi il complesso 5-FU-TS e aumentandone l'attività.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione intramuscolare della soluzione acquosa, la disponibilità sistemica è paragonabile a quella di una somministrazione endovenosa. Tuttavia si raggiungono livelli sierici di picco (C_{max}) più bassi.

Metabolismo

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) (L-5-formil-tetraidrofolico, L-5-formil-THF) è l'enantiomero attivo dell'acido folinico. Il principale prodotto metabolico dell'acido folinico è l'acido 5-metil-tetraidrofolico (5-metil-THF), che viene prodotto prevalentemente nel fegato e nella mucosa intestinale.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'acido folinico nei tessuti e nei liquidi corporei e il suo legame alle proteine non sono stati determinati e non sono pertanto noti.

I livelli sierici di picco della sostanza madre (acido D/L-5-formil-tetraidrofolico, acido folinico) vengono raggiunti 10 minuti dopo la somministrazione per via endovenosa.

Dopo una dose di 25 mg le AUC di L-5-formil-THF e di 5-metil-THF sono state $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l e 129 ± 112 mg.min/l. L'isomero inattivo D è presente in concentrazioni superiori a quelle di L-5-formil-tetraidrofolato.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dell'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) è di 32-35 minuti.

L'emivita terminale totale di eliminazione dei metaboliti attivi è di circa 6 ore (dopo la somministrazione per via endovenosa o intramuscolare).

Escrezione

80-90% con le urine (5- e 10-formil-tetraidrofolati, metaboliti inattivi), 5-8% con le feci.

A causa della intrinseca mancanza di tossicità da levofolinato, l'influenza della compromissione renale o epatica sull'escrezione di levofolinato non è stata valutata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Oltre a quelli inclusi in altri paragrafi dell'RCP, non ci sono dati preclinici considerati rilevanti per la sicurezza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per l'aggiustamento del valore di pH)

Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del valore di pH)

6.2 Incompatibilità

È stata riportata incompatibilità tra le forme iniettabili dell'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) e le forme iniettabili di 5-fluorouracile e di metotressato.

5-fluorouracile

L'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) non deve essere miscelato nella stessa infusione con 5-fluorouracile, poiché potrebbe formarsi un precipitato.

Fluorouracile 50 mg/ml e acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) 20 mg/ml, con o senza destrosio 5% in acqua, hanno dimostrato di essere incompatibili quando sono stati miscelati in quantità diverse e conservati a 4°C, 23°C o 32°C in contenitori di polivinilcloruro.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci, a eccezione di quelli indicati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 18 mesi.

Dopo l'apertura: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per le soluzioni diluite protette dalla luce

| Concentrazione mg/ml | Diluizione con | Validità | |
|-------------------------|--------------------------|-----------|-------------------------|
| | | 2-8°C | Temperatura ambiente |
| 0,2-4,0 | Cloruro di sodio 0,9% | 28 giorni | 28 giorni |
| 0,2 | Glucosio 5% | 7 giorni | 1 giorno |
| 4,0 | Glucosio 5% | 28 giorni | 28 giorni |

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. In caso contrario i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 e 8°C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Eliminare il prodotto eventualmente rimasto dopo l'uso iniziale!

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2-8°C).

Conservare le fiale/i flaconcini nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del prodotto medicinale vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro marrone di classe idrolitica I secondo Ph. Eur., sigillato con un tappo di gomma clorobutilica con rivestimento in teflon, oppure fiala in vetro marrone.

Confezioni originali contenenti:

fiale da 5 ml (50 mg): confezione da 1

fiale da 10 ml (100 mg) fiale: confezioni da 1 o 5

fiale da 17,5 ml (175 mg) fiale: confezione da 1

fiale da 20 ml (200 mg) fiale: confezioni da 1 o 5

flaconi 5 ml (50 mg): confezioni da 1 o 5 o 10

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione l'acido levo-folinico (in forma di calcio levofolinato) deve essere ispezionato visivamente. La soluzione iniettabile o per infusione deve essere limpida e di colore giallastro. Se appare torbida o se si osserva la presenza di particelle la soluzione deve essere scartata.

Se necessario, Calcio Levofolinato Sandoz 10 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione può essere diluito con le seguenti soluzioni per infusione: soluzione di glucosio al 5% o soluzione di cloruro di sodio allo 0,9%.

Il medicinale si intende esclusivamente per uso singolo.

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

Sandoz S.p.a.
Largo Umberto Boccioni,1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

042102018 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA IN VETRO DA 5 ML

042102020 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA IN VETRO DA 10 ML

042102032 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE IN VETRO DA 10 ML

042102044 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA IN VETRO DA 17,5 ML

042102057 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FIALA IN VETRO DA 20 ML

042102069 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FIALE IN VETRO DA 20 ML

042102071 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 1 FLACONCINO IN VETRO DA 5

ML

042102083 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 5 FLACONCINI IN VETRO DA 5

ML

042102095 "10 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE O PER INFUSIONE" 10 FLACONCINI IN

VETRO DA 5 ML

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco