

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levotonal 25 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene:

Principio attivo: calcio levo-folinato 27 mg (pari ad acido levo-folinico 25 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levotonal trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti indesiderati indotti da aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da metotrexato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Levotonal può essere somministrato per via intramuscolare, per infusione o per via endovenosa.

La polvere liofilizzata può essere ricostituita con 5 ml di acqua per soluzioni iniettabili; per l'infusione usare soluzione fisiologica.

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.

L'impiego di calcio levo-folinato è indicato nell'ambito di protocolli particolari di chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotrexato.

In base alle più recenti acquisizioni, per migliorare l'indice terapeutico del metotrexato, Levotonal viene utilizzato in un trattamento sequenziale antidotico (Levotonal "rescue"). Adottando schemi terapeutici che prevedono l'utilizzazione di metotrexato, ad alti dosaggi, e di Levotonal è infatti possibile un miglior controllo delle forme tumorali, senza registrare, nel contempo, significativi incrementi di tossicità.

Il protocollo terapeutico prevede l'impiego dell'acido levo-folinico per via parenterale nella prima fase corrispondente all'antidotismo per competizione, per via orale 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 metotrexato, 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 metotrexato

Levotonal non deve essere somministrato per via intratecale.

Levotonal, antidoto specifico del metotrexato, consente di neutralizzare gli effetti tossici esercitati dall'antimetabolita sul sistema ematopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. Nel suo ruolo di antidoto, Levotonal viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto da ottenere.

Nei casi di sovradosaggio accidentale, per ottenere un effetto di competizione, si consiglia Levotonal per infusione (fino a 50 mg entro 12 ore); per ottenere un effetto biochimico-metabolico si consiglia Levotonal per via intramuscolare o endovenosa (5-6 mg ogni 6 ore per 4 dosi). Nei casi di effetti indesiderati da dosi convenzionali di metotrexato si consiglia Levotonal per via parenterale (i.m. o e.v. 5-6 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

Nei casi di somministrazione accidentale, Levotonal deve essere somministrato in dosi pari o superiori a quelle del metotrexato entro la prima ora; la somministrazione di Levotonal in tempi successivi risulta meno efficace.

Nella terapia delle anemie da carenza di folati

Per particolari patologie si consiglia la via intramuscolare. Il trattamento si inizierà con una somministrazione di 5 mg di Levotonal continuando poi giornalmente con detta dose per 10-15 giorni. In caso di risposta favorevole la dose potrà scendere quindi a 2,5 mg di Levotonal al giorno continuando fino alla normalizzazione del quadro ematologico ed alla scomparsa dei segni clinici.

4.3 Controindicazioni

La terapia con Calcio Levofolinato è controindicata nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- trattamento dell'anemia perniciosa o di altre anemie megaloblastiche quando la vitamina B12 è carente, se non in associazione alla medesima;
- trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Levotonal può essere somministrato per via intramuscolare, per infusione o per via endovenosa.

Levotonal non deve essere somministrato per via intratecale.

Sono stati riportati casi di decesso quando calcio levofolinato è stato somministrato per via intratecale per il trattamento del sovradosaggio intratecale di metotrexato.

Generali

Il calcio levo-folinato deve essere usato in associazione con il metotrexato solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il trattamento del cancro.

Il trattamento con calcio levo-folinato può "mascherare" l'anemia perniciosa ed altre anemie megaloblastiche che derivano dalla carenza di vitamina B12.

Molti prodotti 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 antiepilettici.

È raccomandato il monitoraggio clinico, possibilmente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e, se necessario, l'adeguamento della dose del farmaco anti-epilettico durante la somministrazione di calcio levo-folinato e dopo la sua interruzione (vedere anche sez. 4.5).

- Convulsioni e/o sincope sono stati riportati raramente in pazienti portatori di tumore in trattamento con calcio levo-folinato, di solito in associazione a fluoropirimidine, ed in particolare in pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale o in pazienti predisposti; tuttavia non è stata stabilita una correlazione diretta di questi episodi.
- Levotonal 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 dell'acido levo-folinico 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 indesiderati.
- Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato con 5-fluorouracile nella stessa infusione endovenosa.

Calcio levo-folinato/Metotrexato

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

Il calcio levo-folinato non ha alcun effetto sulla tossicità non ematologica del metotrexato come la nefrotossicità generata dalla precipitazione del metotrexato e/o del suo metabolita nel rene.

I pazienti in cui si osserva un ritardo dell'eliminazione precoce del metotrexato, hanno più probabilità di sviluppare insufficienza renale reversibile e tutte le tossicità associate al metotrexato (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del metotrexato).

La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da metotrexato è potenzialmente associata con il ritardo dell'escrezione di metotrexato 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 metotrexato, specialmente nei tumori dell'SNC in cui il calcio levo-folinato si accumula dopo cicli ripetuti.

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

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come il metotrexato, deve essere trattato come emergenza medica.

Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotrexato 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 medicinali che interagiscono con il metotrexato (p.es. medicinali che possono interferire con l'eliminazione del metotrexato o con il legame all'albumina sierica) deve essere sempre considerata quando si osservano anomalie di laboratorio o tossicità cliniche.

Monitoraggio della terapia con Metotrexato/calcio levo-folinato

Si consiglia di valutare almeno una volta al giorno i livelli sierici di metotrexato e creatinina. In caso di sovradosaggio da metotrexato, o di ritardata escrezione, monitorare in maniera appropriata il pH delle urine, al fine di assicurarsi che si mantenga $\geq 7,0$

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'acido levo-folinico antagonizza gli effetti degli antifolici. Agisce come "salvataggio" (rescue) nella terapia con alte dosi di metotrexato e come antidoto in caso di sovradosaggio.

Sono note interazioni del calcio levo-folinato con le fluoropirimidine, con il metotrexato ed altri antifolici.

Quando il calcio levo-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 levo-folinato può diminuire gli effetti di sostanze antiepilettiche: fenobarbital, primidone, fenitoina succinimide e può aumentare la frequenza di crisi epilettiche (una diminuzione dei livelli plasmatici dei farmaci 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).

La contemporanea somministrazione di calcio levofolinato con 5-fluorouracile ha mostrato di aumentare l'efficacia e la tossicità del 5-fluorouracile.

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere paragrafo 4.8).

In pazienti di età superiori ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Levotonal attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

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

Le anemie in gravidanza conseguenti all'aumentato fabbisogno di folati possono essere migliorate o normalizzate con somministrazioni di acido levo-folinico.

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

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

Non ci sono indicazioni che l'acido levo-folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza.

Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo secondo precise indicazioni, quando i benefici del farmaco per la madre superano i possibili rischi per il feto.

Se il trattamento con metotrexato o altri antagonisti dei folati dovesse essere necessario nonostante la gravidanza o l'allattamento, si tenga presente che non ci sono limitazioni per quanto riguarda l'uso di acido folinico per diminuire la tossicità o contrastare gli effetti.

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali contenenti metotrexato, altri antagonisti dei folati.

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 lattante.

Il calcio levo-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

Levotonal non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con Levotonal sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: 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).

La somministrazione del medicinale può essere seguita da reazioni generali di ipersensibilità (piressia, orticaria, ipotensione, tachicardia, broncospasmo, shock anafilattico).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità, inclusa reazione anafilattoide/anafilattica e orticaria.

Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione, depressione dopo elevate dosi.

Patologie gastrointestinali

Raro: patologie gastrointestinali dopo alte dosi.

Patologie del Sistema Nervoso

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alle sede di somministrazione

Non comune: è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio come soluzione iniettabile.

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.

Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età ≤ 28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es. ≥ 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 generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione.

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 levo-folinato rispetto al dosaggio raccomandato.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoto disintossicante, codice ATC: V03AF04

L'acido levo-folinico svolge un ruolo importante nella sintesi purinica e pirimidinica ed è indispensabile per la sintesi di DNA, specie a livello del tessuto emopoietico. È attivo, infatti, in tutte le anemie dovute a carenza di folati; inoltre antagonizza gli effetti degli antifolici, agendo come "rescue" nella terapia con alte dosi di metotrexato o in caso di superdosaggio di questo.

L'acido levo-folinico stabilizza il legame della fluorodesossipuridina monofosfato con l'enzima timidilato sintetasi, potenziando gli effetti citotossici del 5-fluorouracile nel trattamento di alcune forme tumorali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione orale di calcio levo-folinato 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per os la DL₅₀ è superiore a 7000 mg/kg nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, sodio idrossido e/o acido cloridrico.

6.2 Incompatibilità

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).

Fluorouracile

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato 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%).

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo ricostituzione:

La soluzione ricostituita può essere conservata per 12 ore, al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro neutro; scatola da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

Levotonal 25 mg polvere per soluzione iniettabile, 1 flaconcino: A.I.C. 036159010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2005

Data del rinnovo più recente: 19 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levotonal 100 mg polvere per soluzione per infusione
Levotonal 175 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levotonal 100 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo: calcio levo-folinato 108 mg (pari ad acido levo-folinico 100 mg)

Levotonal 175 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo: calcio levo-folinato 189 mg (pari ad acido levo-folinico 175 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

Levotonal trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti indesiderati indotti da aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da metotrexato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

È indicato, inoltre, come terapia di salvataggio (rescue) dopo trattamento con metotrexato e come potenziante gli effetti del 5-fluorouracile durante protocolli di chemioterapia antitumorale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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/mq/die per 5 giorni consecutivi in infusione lenta (10 min.) ogni 4 settimane o 250 mg/mq/settimana per 6 settimane seguite da 2 di intervallo.

Nel "rescue" da alte dosi di metotrexato il calcio levo-folinato è efficace nella prevenzione della mielosoppressione alle dosi di 100 mg/mq per livelli sierici di metotrexato di 10^{-6} M. Le dosi possono essere proporzionalmente aumentate per livelli ematici di antitumorali più elevato.

Levotonal non deve essere somministrato per via intratecale.

Non si ritiene necessario indicare particolari raccomandazioni durante la preparazione della soluzione in quanto il calcio levo-folinato è sprovvisto di attività citotossica intrinseca.

Levotonal 100 mg polvere per soluzione per infusione: diluire il contenuto del flacone in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Levotonal 175 mg polvere per soluzione per infusione: diluire il contenuto del flacone in 15 - 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

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

4.3 Controindicazioni

La terapia con Calcio Levofolinato è controindicata nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anemia perniziosa o altre anemie dovute a carenza di vitamina B12;
- trattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6.2.

Per l'utilizzo del calcio levofolinato con il metotrexato o il 5-fluorouracile durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti metotrexato e 5-fluorouracile.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Levotonal 100 mg polvere per soluzione per infusione e Levotonal 175 mg polvere per soluzione per infusione devono essere somministrati esclusivamente per via endovenosa o per via intramuscolare. Levotonal non deve essere somministrato per via intratecale.

Sono stati riportati casi di decesso quando calcio levofolinato è stato somministrato per via intratecale per il trattamento del sovradosaggio intratecale di metotrexato.

L'insorgenza di effetti indesiderati (fra i più comuni: diarrea, infiammazione della mucosa, 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 fluoropirimidine, ed in particolare in pazienti con metastasi al sistema nervoso centrale o in pazienti predisposti; tuttavia non è stata stabilita una correlazione diretta di questi episodi.

Generali

Il calcio levofolinato deve essere usato con il metotrexato o 5-fluorouracile solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il cancro.

Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia perniziosa ed altre anemie dovute a carenza di vitamina B12.

Molti prodotti 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 antiepilettici.

È raccomandato il monitoraggio clinico, possibilmente il monitoraggio delle concentrazioni

plasmatiche e, se necessario, l'adeguamento della dose del farmaco anti-epilettico durante la somministrazione di calcio folinato e dopo la sua interruzione (vedere anche sez.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 può 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, è consigliabile 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.

In pazienti anziani o in pazienti che si sono sottoposti a radioterapia preliminare, è raccomandato iniziare con un dosaggio ridotto di 5-fluorouracile.

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato con 5-fluorouracile nella stessa infusione endovenosa.

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.

Monitoraggio della terapia con 5-FU/calcio levo-folinato

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.

Test degli elettroliti e della funzionalità epatica: prima di ciascun trattamento per i primi 3 cicli e successivamente un ciclo sì ed uno no.

Calcio levofolinato/Metotrexato

Per specifici dettagli sulla riduzione della tossicità del metotrexato vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di metotrexato.

Il calcio levo-folinato non ha alcun effetto sulla tossicità non ematologica del metotrexato come la nefrotossicità generata dalla precipitazione del metotrexato e/o del suo metabolita nel rene.

I pazienti in cui si osserva un ritardo dell'eliminazione precoce del metotrexato, hanno più probabilità di sviluppare insufficienza renale reversibile e tutte le tossicità associate al metotrexato (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del metotrexato).

La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da metotrexato è potenzialmente associata con il ritardo dell'escrezione di metotrexato 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 metotrexato, specialmente nei tumori dell'SNC in cui il calcio levo-folinato si accumula dopo cicli ripetuti.

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

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come il metotrexato, deve essere trattato come emergenza medica. Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotrexato 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 medicinali che interagiscono con il metotrexato

(p.es. medicinali che possono interferire con l'eliminazione del metotrexato o con il legame all'albumina sierica) deve essere sempre considerata quando si osservano anomalie di laboratorio o tossicità cliniche.

Monitoraggio della terapia con Metotrexato/calcio levo-folinato

Si consiglia di valutare almeno una volta al giorno i livelli sierici di metotrexato e creatinina. In caso di sovradosaggio da metotrexato, o di ritardata escrezione, monitorare in maniera appropriata il pH delle urine, al fine di assicurarsi che si mantenga $\geq 7,0$."

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ad esclusione delle interazioni del calcio levo-folinato con le fluoropirimidine, con il metotrexato ed altri antifolici e con ceftriaxone, non sono state riportate interazioni con altri farmaci e/o sostanze. Quando il calcio levo-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 levo-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 farmaci anticonvulsivanti induttori enzimatici può essere osservata a causa dell'aumentato metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La contemporanea somministrazione di calcio levofolinato con 5-fluorouracile ha mostrato di aumentare l'efficacia e al tossicità del 5-fluorouracile (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Come per le altre soluzioni contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati (≤ 28 giorni di età), anche in caso di utilizzo di linee di infusione separate (rischio fatale di precipitazione del sale di ceftriaxone-calcio nel flusso sanguigno del neonato, vedere paragrafo 4.8).

In pazienti di età superiori ai 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso Levotonal attraverso la stessa linea di infusione (es. attraverso un connettore a Y).

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

Pur non essendo controindicato l'impiego del calcio levo-folinato in gravidanza ed allattamento, queste condizioni pregiudicano l'impiego e la somministrazione di protocolli chemioterapici.

Gravidanza

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

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

Non ci sono indicazioni che l'acido levo-folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza.

Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo secondo precise indicazioni, quando i benefici del farmaco per la madre superano i possibili rischi per il feto.

Se il trattamento con metotrexato o altri antagonisti dei folati dovesse essere necessario nonostante la gravidanza o l'allattamento, si tenga presente che non ci sono limitazioni per quanto riguarda l'uso di acido folinico per diminuire la tossicità o contrastare gli effetti.

L'uso del 5-fluorouracile è generalmente controindicato durante la gravidanza e durante l'allattamento; questo vale anche per l'uso combinato di calcio levo-folinato e 5-fluorouracile.

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di medicinali contenenti antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

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 lattante.

Il calcio levo-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

Levotonal non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con Levotonal sono stati osservati e riportati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: 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).

La somministrazione del medicinale può essere seguita da reazioni generali di ipersensibilità (piressia, orticaria, ipotensione, tachicardia, broncospasma, shock anafilattico).

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: ipersensibilità, inclusa reazione anafilattoide/anafilattica e orticaria.

Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione, depressione dopo elevate dosi.

Patologie gastrointestinali

Raro: patologie gastrointestinali dopo alte dosi.

Patologie del Sistema Nervoso

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alle sede di somministrazione

Non comune: è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio come soluzione iniettabile.

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

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperammoniemia.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: insufficienza midollare, inclusi casi fatali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alle sede di somministrazione

Molto comune: infiammazione della mucosa, compresa stomatite e cheilite. Sono stati riportati casi di morte come conseguenza di mucositi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Sindrome da eritrodissiestesia palmo-plantare

Regime mensile

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea e vomito, diarrea

Nessun potenziamento di altre tossicità indotte dal 5-fluorouracile (ad esempio neurotossicità).

Regime settimanale

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea con i diversi gradi di tossicità e disidratazione con conseguente possibile ospedalizzazione e a volte anche morte.

Precipitazione del sale di calcio-ceftriaxone

Raramente sono state riferite reazioni avverse gravi, e in alcuni casi fatali, in neonati pretermine e in nati a termine (di età < 28 giorni) che erano stati trattati con ceftriaxone e calcio per via endovenosa. 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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Sono stati riferiti casi di precipitazione renale, principalmente in bambini sopra i 3 anni di età trattati con dosi giornaliere elevate (es. ≥ 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 generalmente asintomatico, ma in casi rari le precipitazioni sono state accompagnate da sintomi clinici, quali dolore, nausea e vomito. In questi casi è raccomandato il trattamento sintomatico. La precipitazione è generalmente reversibile con l'interruzione della somministrazione.

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 levo-folinato rispetto al dosaggio raccomandato.

Tuttavia, 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidoto disintossicante; codice ATC: V03AF04

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

Uno dei metaboliti del 5-fluorouracile, il FdUMP, inibisce la timidilato-sintetasi, enzima che catalizza la conversione del dUMP in dTMP (timidilato), per cui l'azione citotossica del 5-fluorouracile

si realizza principalmente per deplezione della timidilato-sintetasi. L'FdUMP si sostituisce al dUMP e si lega alla timidilato-sintetasi 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 metotrexato 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 purifica 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/mq, sono stati riscontrati i seguenti valori:

Parametri/Dosaggi	250 mg/mq	1000 mg/mq
Clearance plasmatici (ml/min/mq)	139 ± 8,7	92 ± 6,5
Clearance renale (ml/min/mq)	44,3 ± 10,2	50,3 ± 8,1
Emivita (min.)	55 ± 6	76 ± 9

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ 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, sodio idrossido e/o acido cloridrico.

6.2 Incompatibilità

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).

Fluorouracile

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato 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%).

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della ricostituzione:

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo ricostituzione:

La soluzione ricostituita può essere conservata per 12 ore, al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro neutro; scatola da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Pharmacare Srl, Via Marghera, 29- 20149 Milano Italia

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

Levotonal 100 mg polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino: A.I.C. 036159022

Levotonal 175 mg polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino: A.I.C. 036159034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 maggio 2005

Data del rinnovo più recente: 19 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO