

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CITOFOLIN 15 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 16,2 mg di calcio folinato anidro (equivalente a 15 mg di acido folinico).

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'indicazione terapeutica generale di CITOFOLIN è la correzione di uno stato carenziale di folati comunque realizzatosi.

CITOFOLIN è quindi indicato in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione, insufficiente apporto dietetico di folati.

Il calcio folinato trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per combattere gli effetti collaterali indotti da aminopterina o metotressato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Impiego nella terapia delle anemie da carenza di folati:* la posologia media di CITOFOLIN per via orale può essere indicata in una compressa (pari a 15 mg di acido folinico) al dì o a giorni alterni secondo prescrizione medica. I dosaggi da utilizzare saranno definiti dal medico in rapporto al quadro ematologico. Il trattamento con CITOFOLIN deve essere prolungato sino a completa remissione dei segni clinici della carenza folica e normalizzazione del quadro ematologico.

*Impiego di calcio folinato nell'ambito di protocolli particolari di chemioterapia antiblastica con alti dosaggi di metotressato:* in base alle più recenti acquisizioni, per migliorare l'indice terapeutico del metotressato ad alti dosaggi, viene utilizzato calcio folinato in un trattamento sequenziale antidotico (calcio folinato antidoto). In tal modo è stato possibile ottenere un miglior controllo della patologia tumorale, senza significativi incrementi di tossicità.

Lo schema terapeutico prevede l'impiego di calcio folinato:

- 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 attuale, tuttavia, non risultano definiti con precisione schemi posologici generali. Poiché il calcio folinato è un antagonista del metotressato, la loro concomitante somministrazione può essere attuata solo quando, nei singoli casi, si è proceduto alla definizione di uno specifico protocollo terapeutico. A tale scopo è raccomandabile consultare la più recente letteratura in materia.

Antidoto in caso di superdosaggio di metotressato: il calcio folinato, antidoto specifico del metotressato, consente di neutralizzare gli effetti tossici esercitati dall'antimetabolita sul sistema emopoietico e sulle mucose dell'apparato digerente. Nel suo ruolo di antidoto, il calcio folinato, viene impiegato a diverse posologie in funzione dell'effetto da ottenere.

Nei casi di sovradosaggio accidentale, per ottenere un effetto di competizione si consiglia il calcio folinato per infusione endovenosa (fino a 100 mg nelle prime 12 ore); per ottenere un effetto biochimico-metabolico si consiglia il calcio folinato per via intramuscolare o endovenosa o per via orale (15 mg ogni 6 ore per 4 dosi). Nei casi di effetti collaterali da dosi convenzionali di metotressato si consiglia il calcio folinato per via intramuscolare o endovenosa o per via orale (15 mg ogni 6 ore per 4 dosi). Nei casi di somministrazione accidentale, il calcio folinato dovrà essere assunto in dosi pari o superiori a quelle del metotressato entro la prima ora, risultando meno efficace la somministrazione in tempi successivi.

#### Modo di somministrazione

CITOFOLIN 15 mg compresse è somministrato per via orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo 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 calcio folinato con metotressato durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento" e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti metotressato.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

#### Informazioni generali

Il calcio folinato deve essere usato in combinazione con metotressato solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici nei pazienti oncologici.

Il trattamento con calcio folinato 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 c'è evidenza di 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 calcio folinato si raccomanda il monitoraggio clinico, possibilmente il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e, se necessario, l'aggiustamento della dose del farmaco antiepilettico (vedere anche il paragrafo 4.5).

#### Calcio folinato / Metotressato

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

Il calcio folinato 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 calcio folinato. Dosi eccessive di calcio folinato devono essere evitate, poiché possono compromettere l'attività antitumorale di metotressato, in particolare nel caso di tumori del sistema nervoso centrale, nel quale il calcio folinato 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 antidoto 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 calcio folinato usato come antidoto, diminuisce l'efficacia di calcio folinato 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).

#### **CITOFOLIN contiene lattosio.**

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

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

Quando il calcio folinato 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 completamente neutralizzata.

Il calcio folinato 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).

#### **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 calcio folinato. Non vi sono indicazioni che l'acido folinico 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 calcio folinato per diminuirne la tossicità o per contrastarne gli effetti.

Si suggerisce di fare anche riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali contenenti metotressato o altri antagonisti dei folati.

##### Allattamento

Non è noto se il calcio folinato venga escreto o meno nel latte materno umano. Il calcio folinato 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 ci sono evidenze che il calcio folinato abbia effetto sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base alla frequenza decrescente (molto comune:  $\geq 1/10$ ; comune: da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; non comune: da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro: da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; molto raro:  $< 1/10.000$ ).

Le reazioni avverse si riferiscono a tutte le indicazioni terapeutiche.

<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Molto raro: reazioni allergiche, incluse le reazioni anafilattoidi/anafilattiche caratterizzate da orticaria, ipotensione arteriosa, tachicardia, e sintomi respiratori tra i quali broncospasmo e dispnea, e lo shock anafilattico.
<b>Disturbi psichiatrici</b> Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo la somministrazione di dosi elevate.
<b>Patologie gastrointestinali</b> Raro: disturbi gastrointestinali dopo la somministrazione di dosi elevate.
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Raro: aumento della frequenza degli attacchi nei pazienti epilettici (vedere anche il paragrafo 4.5), convulsioni e/o sincope.
<b>Patologie sistemiche</b> Non comune: febbre. Non nota: cheiliti.

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.

#### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non ci sono state segnalazioni di effetti nei pazienti che avevano ricevuto una quantità di calcio folinato significativamente più elevata di quella raccomandata. Tuttavia, una quantità eccessiva di calcio folinato può neutralizzare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente detossificante per trattamenti citostatici

Codice ATC: V03AF03

Il calcio folinato nell'organismo viene rapidamente convertito in acido folinico (acido 5-formil-tetraidrofolic), forma attiva dell'acido folico (di per sé inattivo), pronto quindi ad agire biochimicamente nella sintesi e nel metabolismo degli acidi nucleici e delle proteine.

L'acido folinico è anche indispensabile per la produzione di emazie, intervenendo nelle fasi di maturazione da megaloblasti e normoblasti: è noto, infatti, che una classica anemia megaloblastica si accompagna a bassi livelli di folato nel siero e nei globuli rossi.

Lo studio della patologia da carenza di folati ha, inoltre, consentito di evidenziare condizioni deficitarie di acido folinico, che in genere precedono il manifestarsi del quadro anemico conclamato, trattabili con successo mediante somministrazione di calcio folinato.

I folati sono coinvolti nella sintesi della metionina a partire dall'omocisteina.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'acido folinico, somministrato per via orale, viene rapidamente assorbito, determinando la massima folatemia dopo circa 60 minuti.

### Distribuzione e biotrasformazione

Sia per somministrazione orale che parenterale, esso viene convertito principalmente in acido 5-formil-tetraidrofolic e 5-metil-tetraidrofolic, che si distribuiscono ai tessuti sia normali che cancerosi.

### Eliminazione:

Entrambi i metaboliti vengono quindi eliminati prevalentemente attraverso l'emuntorio renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per os la  $DL_{50}$  del preparato è superiore a 7000 mg/kg nel topo. Per via endovenosa la  $DL_{50}$  è risultata di 507 mg/kg nel topo e di 414 mg/kg nel ratto. Il preparato, inoltre, è risultato ben tollerato e privo di fenomeni tossici nelle prove di tossicità subacuta condotte per via parenterale nel coniglio, nel ratto e nel cane.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, talco, magnesio stearato, cellulosa microcristallina.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PP/Alluminio.

Scatola contenente un astuccio da 10 compresse da 15 mg.

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

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

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
SUBSTIPHARM 24 rue Erlanger, 75016 Paris - Francia

**Concessionario per la vendita**

SUBSTIPHARM S.r.l. Via Felice Casati, 20 – 20124 Milano

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 024632085 - 15 mg compresse, 10 compresse in blister.

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

Data della prima autorizzazione: 30 luglio 1987

Data del rinnovo più recente: 1 giugno 2000

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**