

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 25 mg polvere per soluzione iniettabile

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo: Calcio levofolinato 27 mg (pari ad acido levofolinico 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**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS trova indicazione in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per controbattere gli effetti collaterali indotti da aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da metotressato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS è indicato, inoltre, come terapia di "salvataggio" (rescue) dopo trattamento con metotressato e come potenziante gli effetti del 5-fluorouracile durante protocolli di chemioterapia antitumorale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS può essere somministrato per via intramuscolare, per infusione o per via endovenosa.

Nell'ambito della chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotressato, i protocolli terapeutici prevedono l'impiego dell'acido levofolinico per via parenterale nella prima fase, corrispondente ad un antidotismo per competizione (i dosaggi utilizzati variano secondo lo schema adottato da 10 a 200 mg/mq/die); nella seconda fase, in cui entra in gioco prevalentemente la componente biochimico-metabolica, può essere utilizzata la via parenterale o la via orale ogni 3-6 ore (10-12 mg/mq/die). Al momento tuttavia non risultano definiti con certezza schemi posologici generali.

Poiché il calcio levofolinato è un antagonista del metotressato, la loro somministrazione concomitante 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.

In alcuni tipi di protocolli terapeutici, il calcio levofolinato può essere utilizzato in virtù della sua attività potenziante gli effetti del 5-fluorouracile: in tali condizioni i dosaggi risultano variabili da 15 a 25 mg/mq/die e.v. (folinato a basse dosi) fino a dosaggi da 200 a 550 mg/mq/die in infusione continua (folinato ad alte dosi). Secondo alcuni protocolli terapeutici l'infusione di folinato va iniziata 24 ore prima e terminata 12 ore dopo la fine del trattamento con 5-fluorouracile. Tuttavia, anche in questo caso, la somministrazione concomitante di calcio levofolinato e 5-fluorouracile 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.

#### ***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 CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 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 CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS al giorno continuando fino a normalizzazione del quadro ematologico e alla scomparsa dei segni clinici.

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota al calcio levo-folinato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anemia perniciosa ed altre malattie dovute alla carenza di Vitamina B12.

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS deve essere somministrato solo per iniezione intramuscolare e endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. **Quando l'acido folinico è stato somministrato per via intratecale è stato segnalato decesso in seguito a sovradosaggio intratecale di metotrexato.**

##### *Raccomandazioni generali*

Calcio Levofolinato deve essere usato in associazione con il metotrexato o 5-fluorouracile solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il trattamento del cancro.

Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia

perniciosa 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 del dosaggio del farmaco anti-epilettico durante la somministrazione di calcio levofolinato e dopo la sua interruzione (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni).

#### Calcio Levofolinato/5-fluorouracile

Il calcio levofolinato può potenziare il profilo di tossicità del 5-fluorouracile, specialmente nei pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono limitare la dose. Quando calcio levofolinato e 5-fluorouracile vengono usati in associazione, il dosaggio di 5-fluorouracile deve essere ridotto più nei casi di tossicità che quando 5-fluorouracile viene utilizzato in monoterapia.

Il trattamento combinato con 5-fluorouracile/calcio levofolinato non deve essere iniziato né continuato in pazienti con sintomi di tossicità gastrointestinale, indipendentemente dalla gravità, fino a quando tutti questi sintomi non siano completamente scomparsi.

Poiché la diarrea può essere un segno di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere monitorati attentamente fino alla completa scomparsa dei sintomi, poiché si può verificare un rapido deterioramento clinico che porta a morte.

Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre la dose del 5-fluorouracile fino alla completa scomparsa dei sintomi.

In particolare gli anziani e i pazienti con basso rendimento fisico causato dalla malattia sono particolarmente inclini a questo tipo di tossicità. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si trattano questi pazienti.

Nei pazienti anziani e nei pazienti sottoposti a radioterapia preliminare, si raccomanda di iniziare con un dosaggio ridotto di 5-fluorouracile.

Il calcio levofolinato non deve essere mescolato con il 5-fluorouracile nella stessa iniezione o infusione endovenosa e devono essere somministrati integratori di calcio se i livelli di calcio sono bassi.

#### Calcio Levofolinato/metotrexato

Per i dettagli specifici sulla riduzione della tossicità del metotrexato fare riferimento all'RCP del 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 (fare riferimento all'RCP 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 farmaci 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 farmaci che interagiscono con il metotrexato (p.es. farmaci 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.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Quando il calcio-levofolinato è somministrato insieme ad antagonisti dell'acido folinico (ad. es. cotrimoxazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folinico può essere ridotta o del tutto 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 anche paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione concomitante di calcio-levofolinato con 5-fluorouracile ha dimostrato di aumentare l'efficacia e la tossicità di 5-fluorouracile (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **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 folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza. Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo per indicazioni limitate, laddove i benefici del farmaco per la madre devono superare i possibili rischi per il feto. In caso di trattamento con metotrexato e altri antagonisti dei folati nonostante la gravidanza o l'allattamento, non vi sono limitazioni all'uso di calcio levo-folinato per ridurre la tossicità o contrastare gli effetti.

L'uso di 5-fluorouracile è generalmente controindicato durante la gravidanza e durante l'allattamento; ciò vale anche per l'uso in associazione di calcio levo-folinato con 5-fluorouracile.

Si prega di fare riferimento anche ai riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti metotrexato, altri antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

#### Allattamento

Non è noto se il calcio levo-folinato sia escreto nel latte materno. Calcio levo-folinato può essere usato durante l'allattamento solo 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 calcio levofolinato abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Tutte le indicazioni:

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro (<0,01%): reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattoidi/anafilattiche e orticaria

##### *Disturbi psichiatrici*

Raro: (0,01-0,1%): insonnia, agitazione e depressione dopo dosi elevate.

##### *Patologie gastrointestinali*

Raro (0,01-0,1%): disturbi gastrointestinali dopo dosi elevate.

##### *Disturbi neurologici*

Raro (0,01-0,1%): aumento della frequenza degli attacchi epilettici (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni)

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune (0.1-1%): è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio levo-folinato in soluzione iniettabile.

#### *Terapia di associazione 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 i casi fatali

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: mucosite, inclusa stomatite e cheilite. Si sono verificati esiti fatali come risultato di mucosite.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eritrodisestesia palmo-plantare

#### *Regime mensile:*

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune (>10%): vomito e nausea

Nessun aumento delle tossicità indotte da 5-fluorouracile (ad es. neurotossicità).

#### *Regime settimanale:*

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune (>10%): diarrea con gradi elevati di tossicità e disidratazione, che donano luogo a ospedalizzazione per trattamento e persino morte.

### **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 rischio/beneficio 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa..](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa..)

## **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: Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici; codice ATC: V03AF04.

L'acido levofolinico svolge un ruolo importante nella sintesi purinica e pirimidinica ed è indispensabile per la sintesi del DNA, specie a livello del tessuto emopoietico. L'acido levofolinico, infatti, è attivo in tutte le anemie dovute a carenza di folati.

L'acido levofolinico, inoltre, antagonizza gli effetti degli antifolici, agendo come "rescue" nella terapia con alte dosi di metotressato o in caso di sovradosaggio di questo.

L'acido levofolinico stabilizza il legame del fluorodesossipuridinmonofosfato con l'enzima timidilato sintetasi, potenziando gli effetti citotossici del 5-fluorouracile nel trattamento di alcune forme tumorali.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione i.m. di 7,5 mg il tempo di emivita come N<sup>5</sup>-formil-tetraidrofolico è di 45 minuti.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per os la DL<sub>50</sub> 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

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

#### *Fluorouracile*

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato nella stessa iniezione o infusione del 5-fluorouracile perché si può formare un precipitato. Se i due medicinali vengono somministrati in sequenza attraverso la linea infusione, si raccomanda di lavare la linea con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9mg/ml (0,9%).

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

**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**

LA POLVERE LIOFILIZZATA DEVE ESSERE RICOSTITUITA CON 5 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI.

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 B.V., Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem - 43011 (Paesi Bassi).

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

AIC n 036086015 "25 MG POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO

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

Data della prima autorizzazione: 30-03-2005

Data del Rinnovo più recente: 09-12-2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 100 mg polvere per soluzione per infusione

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 175 mg polvere per soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 100 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo: Calcio levofolinato 108 mg (pari ad acido levofolinico 100 mg)

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 175 mg polvere per soluzione per infusione

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo: Calcio levofolinato 189 mg (pari ad acido levofolinico 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**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS trova indicazione in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per controbattere gli effetti collaterali indotti da aminopterina (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da metotressato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS è indicato, inoltre, come terapia di "salvataggio" (rescue) dopo trattamento con metotressato e come potenziante gli effetti del 5-fluorouracile durante protocolli di chemioterapia antitumorale.

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 100 mg polvere per soluzione per infusione e CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 175 mg polvere per soluzione per infusione devono essere somministrati esclusivamente per via endovenosa.

Nell'ambito della chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotressato, i protocolli terapeutici prevedono l'impiego dell'acido levofolinico per via parenterale nella prima fase, corrispondente ad un antidotismo per competizione (i dosaggi utilizzati variano secondo lo schema adottato da 10 a 200 mg/mq/die); nella seconda fase, in cui entra in gioco prevalentemente la componente biochimico-metabolica, può essere utilizzata la via parenterale o la via orale ogni 3-6 ore (10-12 mg/mq/die). Al momento tuttavia non risultano definiti con certezza schemi posologici generali. Poiché il calcio levofolinato è un antagonista del metotressato, la loro somministrazione concomitante 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.

In alcuni tipi di protocolli terapeutici, il calcio levofolinato può essere utilizzato in virtù della sua attività potenziante gli effetti del 5-fluorouracile: in tali condizioni i dosaggi risultano variabili da 15 a 25 mg/mq/die per via endovenosa (folinato a basse dosi) fino a dosaggi da 200 a 550 mg/mq/die in infusione continua (folinato ad alte dosi), Secondo alcuni protocolli terapeutici l'infusione di folinato va iniziata 24 ore prima e terminata 12 ore dopo la fine del trattamento con 5-fluorouracile. Tuttavia, anche in questo caso, la somministrazione concomitante di calcio levofolinato e 5-fluorouracile può essere attuata solo quando, nei singoli casi, si sia proceduto alla definizione di uno specifico protocollo terapeutico; a tale scopo è raccomandabile consultare la più recente letteratura in materia.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al calcio levo-folinato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anemia perniciosa ed altre malattie dovute alla carenza di Vitamina B12.

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS deve essere somministrato solo per iniezione intramuscolare e endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. **Quando l'acido folinico è stato somministrato per via intratecale è stato segnalato decesso in seguito a sovradosaggio intratecale di metotrexato.**

#### *Raccomandazioni generali*

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

Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia perniciosa 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 del dosaggio del farmaco anti-epilettico durante la somministrazione di calcio levofolinato e dopo la sua interruzione (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni).

#### Calcio Levofolinato/5-fluorouracile

Il calcio levofolinato può potenziare il profilo di tossicità del 5-fluorouracile, specialmente nei pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono limitare la dose. Quando calcio levofolinato e 5-fluorouracile vengono usati in associazione, il dosaggio di 5-fluorouracile deve essere ridotto più nei casi di tossicità che quando 5-fluorouracile viene utilizzato in monoterapia.

Il trattamento combinato con 5-fluorouracile/calcio levofolinato non deve essere iniziato né continuato in pazienti con sintomi di tossicità gastrointestinale, indipendentemente dalla gravità, fino a quando tutti questi sintomi non siano completamente scomparsi.

Poiché la diarrea può essere un segno di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere monitorati attentamente fino alla completa scomparsa dei sintomi, poiché si può verificare un rapido deterioramento clinico che porta a morte.

Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre la dose del 5-fluorouracile fino alla completa scomparsa dei sintomi.

In particolare gli anziani e i pazienti con basso rendimento fisico causato dalla malattia sono particolarmente inclini a questo tipo di tossicità. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si trattano questi pazienti.

Nei pazienti anziani e nei pazienti sottoposti a radioterapia preliminare, si raccomanda di iniziare con un dosaggio ridotto di 5-fluorouracile.

Il calcio levofolinato non deve essere mescolato con il 5-fluorouracile nella stessa iniezione o infusione endovenosa e devono essere somministrati integratori di calcio se i livelli di calcio sono bassi.

#### Calcio levofolinato/metotrexato

Per i dettagli specifici sulla riduzione della tossicità del metotrexato fare riferimento all'RCP 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 (fare riferimento all'RCP 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 levofolinato.

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 farmaci 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 farmaci che interagiscono con il metotrexato (per es. farmaci 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.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Quando il calcio-levofolinato è somministrato insieme ad antagonisti dell'acido folinico (ad. es. cotrimoxazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folinico può essere ridotta o del tutto 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 anche paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione concomitante di calcio-levofolinato con 5-fluorouracile ha dimostrato di aumentare l'efficacia e la tossicità di 5-fluorouracile (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### 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 folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza. Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo per indicazioni limitate, laddove i benefici del farmaco per la madre devono superare i possibili rischi per il feto. In caso di trattamento con metotrexato e altri antagonisti dei folati nonostante la gravidanza o l'allattamento, non vi sono limitazioni all'uso di calcio levo-folinato per ridurre la tossicità o contrastare gli effetti.

L'uso di 5-fluorouracile è generalmente controindicato durante la gravidanza e durante l'allattamento; ciò vale anche per l'uso in associazione di calcio levo-folinato con 5-fluorouracile.

Si prega di fare riferimento anche ai riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti metotrexato, altri antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

#### Allattamento

Non è noto se il calcio levo-folinato sia escreto nel latte materno. Calcio levo-folinato può essere usato durante l'allattamento solo 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 levofolinato abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Tutte le indicazioni:

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro (<0,01%): reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattoidi/anafilattiche e orticaria

##### *Disturbi psichiatrici*

Raro: (0,01-0,1%): insonnia, agitazione e depressione dopo dosi elevate.

##### *Patologie gastrointestinali*

Raro (0,01-0,1%): disturbi gastrointestinali dopo dosi elevate.

##### *Disturbi neurologici*

Raro (0,01-0,1%): aumento della frequenza degli attacchi epilettici (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni)

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune (0.1-1%): è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio levo-folinato in soluzione iniettabile.

##### *Terapia di associazione 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 i casi fatali

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: mucosite, inclusa stomatite e cheilite. Si sono verificati esiti fatali come risultato di mucosite.

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eritrodisestesia palmo-plantare

#### *Regime mensile:*

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune (>10%): vomito e nausea

Nessun aumento delle tossicità indotte da 5-fluorouracile (ad es. neurotossicità).

#### *Regime settimanale:*

##### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune (>10%): diarrea con gradi elevati di tossicità e disidratazione, che donano luogo a ospedalizzazione per trattamento e persino morte.

#### **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 rischio/beneficio 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **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: sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici; codice ATC: V03AF04.

L'acido levofolinico svolge un ruolo importante nella sintesi purinica e pirimidinica ed è indispensabile per la sintesi del DNA, specie a livello del tessuto emopoietico. L'acido levofolinico, infatti, è attivo in tutte le anemie dovute a carenza di folati.

L'acido levofolinico, inoltre, antagonizza gli effetti degli antifolici, agendo come "rescue" nella terapia con alte dosi di metotressato o in caso di sovradosaggio di questo.

L'acido levofolinico stabilizza il legame del fluorodesossipuridinmonofosfato con l'enzima timidilato sintetasi, potenziando gli effetti citotossici del 5-fluorouracile nel trattamento di alcune forme tumorali.

### 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/Dosaggio	250 mg/mq	1000 mg/mq
Clearance plasmatica (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

Per os la DL<sub>50</sub> 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

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

#### *Fluorouracile*

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato nella stessa iniezione o 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 9mg/ml (0,9%).

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **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**

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 100 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE: LA POLVERE DEVE ESSERE RICOSTITUITA CON 10 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 175 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE: LA POLVERE DEVE ESSERE RICOSTITUITA CON 15-20 ML DI ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI

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 B.V., Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem - 43011 (Paesi Bassi).

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 036086027 "100 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
1 FLACONCINO

AIC n. 036086039 "175 MG POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE"  
1 FLACONCINO

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

Data della prima autorizzazione: 30-03-2005

Data del Rinnovo più recente: 09-12-2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 7. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 10mg/ml soluzione iniettabile

### 8. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS, 10mg/ml soluzione iniettabile.

Ogni ml contiene 10 mg di acido levofolinico (come calcio levofolinato pentaidrato)

2,5 ml di soluzione contengono 25 mg di acido levofolinico sotto forma di calcio levofolinato pentaidrato.

5 ml di soluzione contengono 50 mg di acido levofolinico sotto forma di calcio levofolinato pentaidrato.

10 ml di soluzione contengono 100 mg di acido levofolinico sotto forma di calcio levofolinato pentaidrato.

17,5 ml di soluzione contengono 175 mg di acido levofolinico sotto forma di calcio levofolinato pentaidrato.

Ogni flaconcino da 2,5 ml 5 ml, 10 ml, 17,5 ml contiene rispettivamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 175 mg di acido levofolinico (come calcio levofolinato pentaidrato).

Eccipiente con effetti noti: 1 ml contiene 8 mg di sodio.

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

## 9. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Una soluzione limpida, da incolore a colore giallo con pH 6.5-8.5 e osmolarità 270-300 mOsmol/kg.

## 10. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS trova utilità come antidoto di dosi eccessive di antagonisti dell'acido folico e per controbattere gli effetti collaterali indotti da aminopterin (acido 4-aminopteroil-glutammico) e da metotressato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS è indicato, inoltre, come terapia di "salvataggio" (rescue) dopo trattamento con metotressato e come potenziante gli effetti del 5-fluorouracile durante protocolli di chemioterapia antitumorale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 10 mg/ml soluzione iniettabile deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa. **Non deve essere somministrato per via intratecale.**

Nella somministrazione per via endovenosa non devono essere iniettati più di 80 mg di calcio levofolinato per minuto a causa del contenuto in calcio della soluzione. Nell'ambito della chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotressato, i protocolli terapeutici prevedono l'impiego dell'acido levofolinico per via parenterale nella prima fase, corrispondente ad un antidotismo per competizione (i dosaggi utilizzati variano secondo lo schema adottato da 10 a 200 mg/m<sup>2</sup>/die); nella seconda fase, in cui entra in gioco prevalentemente la componente biochimico-metabolica, può essere utilizzata la via parenterale o la via orale ogni 3-6 ore (10-12 mg/m<sup>2</sup>/die). Al momento tuttavia non risultano definiti con certezza schemi posologici generali. Poiché il calcio levofolinato è un antagonista del metotressato, la loro somministrazione concomitante 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.

In alcuni tipi di protocolli terapeutici, il calcio levofolinato può essere utilizzato in virtù della sua attività potenziante gli effetti del 5-fluorouracile: in tali condizioni i dosaggi risultano variabili da 15 a 25 mg/m<sup>2</sup>/die per via endovenosa (folinato a basse dosi) fino a dosaggi da 200 a 550 mg/m<sup>2</sup>/die in infusione continua (folinato ad alte dosi).

Secondo alcuni protocolli terapeutici l'infusione di folinato va iniziata 24 ore prima e terminata 12 ore dopo la fine del trattamento con 5-fluorouracile. Tuttavia, anche in questo caso, la somministrazione concomitante di calcio levofolinato e 5-fluorouracile può essere attuata solo quando, nei singoli casi, si sia proceduto alla definizione di uno specifico protocollo terapeutico; a tale scopo è raccomandabile consultare la più recente letteratura in materia.

#### Popolazione pediatrica

Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni.

### 4.3 Controindicazioni

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

- Anemia perniciosa ed altre malattie dovute alla carenza di Vitamina B12.

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

Tattamento in concomitanza con ceftriaxone nei neonati ( $\leq 28$  giorni di età), anche in caso di linee di infusione separate. Vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 6,

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS deve essere somministrato solo per iniezione endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. **Quando l'acido folinico è stato somministrato per via intratecale è stato segnalato decesso in seguito a sovradosaggio intratecale di metotrexato.**

##### *Raccomandazioni generali*

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS deve essere usato in associazione con il metotrexato o 5-fluorouracile solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici per il trattamento del cancro.

Il trattamento con CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS può mascherare l'anemia perniciosa 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 del dosaggio del farmaco anti-epilettico durante la somministrazione di CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS e dopo la sua interruzione (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni).

##### CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS/5-fluorouracile

Il calcio levofolinato può potenziare il profilo di tossicità del 5-fluorouracile, specialmente nei pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono limitare la dose. Quando CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS e 5-fluorouracile vengono usati in associazione, il dosaggio di 5-fluorouracile deve essere ridotto più nei casi di tossicità che quando 5-fluorouracile viene utilizzato in monoterapia.

Il trattamento combinato con 5-fluorouracile/calcio levofolinato non deve essere iniziato né continuato in pazienti con sintomi di tossicità gastrointestinale, indipendentemente dalla gravità, fino a quando tutti questi sintomi non siano completamente scomparsi.

Poiché la diarrea può essere un segno di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere monitorati attentamente fino alla completa scomparsa dei sintomi, poiché si può verificare un rapido deterioramento clinico che porta a morte.

Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre la dose del 5-fluorouracile fino alla completa scomparsa dei sintomi.

In particolare gli anziani e i pazienti con basso rendimento fisico causato dalla malattia sono particolarmente inclini a questo tipo di tossicità. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si trattano questi pazienti.

Nei pazienti anziani e nei pazienti sottoposti a radioterapia preliminare, si raccomanda di iniziare con un dosaggio ridotto di 5-fluorouracile.

Il calcio levofolinato non deve essere mescolato con il 5-fluorouracile nella stessa iniezione o infusione endovenosa e devono essere somministrati integratori di calcio se i livelli di calcio sono bassi.

#### 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 TEVA GENERICS/metotrexato

Per i dettagli specifici sulla riduzione della tossicità del metotrexato fare riferimento all'RCP 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 (fare riferimento all'RCP 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 farmaci 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 farmaci che interagiscono con il metotrexato (p.es. farmaci 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.

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

pH delle urine: in casi di sovradosaggio da metotressato o di ritardata escrezione, monitorare in maniera appropriata per assicurare il mantenimento di un  $\text{pH} \geq 7,0$ .

L'insorgenza di effetti indesiderati (fra i più comuni diarrea, mucosite, leucopenia) conseguenti al potenziamento dell'attività delle fluoropirimidine da parte del calcio levofolinato 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 con questi episodi.

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

Note interazioni del calcio levo-folinato con le fluoropirimidine, con il metotressato ed altri anti-folici. 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 anche paragrafi 4.4 e 4.8).

La somministrazione concomitante di calcio-levofolinato con 5-fluorouracile ha dimostrato di aumentare l'efficacia e la tossicità di 5-fluorouracile (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Come per le altre sostanze contenenti calcio il trattamento in concomitanza con ceftriaxone è controindicato nei neonati ( $\leq 28$  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 a 28 giorni (inclusi gli adulti) il ceftriaxone non deve essere somministrato in concomitanza con soluzioni endovenose contenenti calcio incluso CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 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**

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 folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza. Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo per indicazioni limitate, laddove i benefici del farmaco per la madre devono superare i possibili rischi per il feto. In caso di trattamento con metotrexato e altri antagonisti dei folati nonostante la gravidanza o l'allattamento, non vi sono limitazioni all'uso di calcio levo-folinato per ridurre la tossicità o contrastare gli effetti.

L'uso di 5-fluorouracile è generalmente controindicato durante la gravidanza e durante l'allattamento; ciò vale anche per l'uso in associazione di calcio levo-folinato con 5-fluorouracile.

Si prega di fare riferimento anche ai riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali contenenti metotrexato, altri 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 feto. 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**

Non ci sono evidenze che il calcio levo-folinato abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati, osservati e segnalati durante il trattamento con calcio levofolinato sono classificati in base frequenza come segue: 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 stimata sulla base dei dati disponibili).

##### ***Entrambe le indicazioni terapeutiche:***

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Molto raro: reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattoidi/anafilattiche e orticaria

##### *Disturbi psichiatrici*

Raro:: insonnia, agitazione e depressione dopo dosi elevate.

##### *Patologie gastrointestinali*

Raro: disturbi gastrointestinali dopo dosi elevate.

##### *Patologia del sistema nervoso*

Raro: aumento della frequenza degli attacchi epilettici (vedere anche paragrafo 4.5)

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non comune: è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio levo-folinato in soluzione iniettabile.

##### *Terapia di associazione 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 i casi fatali.

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto comune: mucosite, inclusa stomatite e cheilite. Si sono verificati esiti fatali come risultato di mucosite.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eritrodisestesia palmo-plantare.

### *Regime mensile:*

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: vomito e nausea

Nessun aumento delle tossicità indotte da 5-fluorouracile (ad es. neurotossicità).

### *Regime settimanale:*

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: diarrea con gradi elevati di tossicità e disidratazione, che donano luogo a ospedalizzazione per trattamento e persino morte.

Esiti fatali si sono verificati come risultato di tossicità gastrointestinale (principalmente mucosite e diarrea) e mielosoppressione. In pazienti con diarrea può verificarsi un rapido deterioramento clinico che porta a morte. La somministrazione del prodotto può essere seguita anche da ipotensione arteriosa, tachicardia, broncospasmo.

### *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.  $\geq 80$  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, 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 rischio/beneficio 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 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.

## 11. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici; codice ATC: V03AF04.

Il calcio levofolinato è il sale di calcio dell'acido 5-formil tetraidrofolico. E' un metabolita attivo dell'acido folinico ed un coenzima essenziale per la sintesi degli acidi nucleici nella terapia citotossica.

L'attività farmacologica del calcio levofolinato in associazione al 5-FU si esplica come di seguito descritto:

uno dei metaboliti del 5-FU, il FdUMP, inibisce la timidilato-sintasi, enzima che catalizza la conversione del dUMP in dTMP (timidilato) per cui l'azione citotossica del 5-FU si realizza principalmente per deplezione della timidilatosintasi.

L'FdUMP si sostituisce al dUMP e si lega alla timidilato-sintasi 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 metotressato 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 purinica 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/Dosaggio	250 mg/mq	1000 mg/mq
Clearance plasmatica (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

Il folato è concentrato nel fegato e nel fluido cerebrospinale nonostante la distribuzione avvenga in tutti i tessuti del corpo.

I folati sono principalmente escreti nelle urine, con piccole quantità nelle feci. La somministrazione parenterale di calcio levo-folinato dà luogo ad un picco di livelli plasmatici più alto rispetto alla somministrazione per via orale, ma il pool totale nel plasma di acido folinico più il suo metabolita (N5 metil-H4 folato) rimane invariata.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La DL<sub>50</sub> per via e.v. nel topo è stata di 575 mg/Kg e di 378 mg/Kg nel ratto.

## **12. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro, sodio idrossido in pellets, acido clodronico 37%, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Fluorouracile

Il calcio levo-folinato non deve essere mescolato nella stessa iniezione o 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 trovare 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 diluizione: Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione nel cloruro di sodio 0.9% o nel glucosio 5%: la stabilità fisico-chimica della soluzione è stata dimostrata durante le 36 ore a 25 °C, al riparo dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Soluzione in flaconcini di vetro ambrato, neutro (tipo I) con tappo di gomma rosso e sigillo in alluminio.

Confezione da 1 e 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

CALCIO LEVOFOLINATO TEVA GENERICS 10ml/mg soluzione iniettabile, può essere diluito nel cloruro di sodio 0.9% o nel glucosio 5%.

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 B.V., Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem - 43011 (Paesi Bassi).

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

AIC n. 036086041 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 2,5 ml  
AIC n. 036086054 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 2,5 ml  
AIC n. 036086066 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 5 ml  
AIC n. 036086078 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 5 ml  
AIC n. 036086080 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 10 ml  
AIC n. 036086092 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 10 ml  
AIC n. 036086104 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 17,5 ml  
AIC n. 036086116 "10 mg/ml soluzione iniettabile" 5 flaconcini in vetro da 17,5 ml

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

Data della prima autorizzazione: GG/MM/YYYY

Data del rinnovo più recente: GG/MM/YYYY

**12. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco