

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFOLENE 4 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 4 mg contiene:

Principio attivo:

Acido levofolinico 4 mg (come calcio levofolinato pentaidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse tonde bianco-giallastre, con linea di pre-rottura su un lato; la superficie della compressa può presentare aree con colorazione più intensa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Levofolene 4 mg compresse trova indicazione in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Nelle anemie da carenza di folati il trattamento si inizierà con la somministrazione di Levofolene per via orale alla dose di 4 - 7,5 mg/die (a giudizio del medico), continuando con detta dose per 10-15 giorni. In caso di risposta favorevole la dose potrà essere dimezzata continuando fino a normalizzazione del quadro ematologico ed alla scomparsa dei segni clinici.

In casi particolarmente gravi potrà essere utilizzata la via iniettiva con dosaggi equivalenti a quelli utilizzati per la 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 alla carenza di vitamina B12, se non in associazione alla medesima.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia perniciosa o altre anemie conseguenti a carenza di vitamina B<sub>12</sub> e ne costituisce pertanto una terapia impropria: può verificarsi infatti remissione ematologica mentre le manifestazioni neurologiche restano progressive. La terapia va pertanto condotta sotto controllo ematologico.

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.

La somministrazione di Levofolene nei pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide determina un aumento della frequenza delle crisi epilettiche dovuto ad una diminuzione

della concentrazione di farmaco antiepilettico nel plasma. Si raccomanda il monitoraggio clinico, un eventuale monitoraggio della concentrazione plasmatica e, se necessario, una modifica del dosaggio del farmaco antiepilettico durante la somministrazione di calcio levofolinato e dopo la sospensione (vedere anche il paragrafo 4.5).

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

Quando il calcio levofolinato viene somministrato in combinazione con un antagonista dell'acido folico (es. cotrimossazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o completamente neutralizzata.

Il calcio levofolinato può diminuire l'effetto dei farmaci antiepilettici: fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide, e può determinare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici (si potrebbe osservare una diminuzione dei livelli plasmatici degli induttori enzimatici anticonvulsivanti a causa dell'aumento del metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Le anemie in gravidanza conseguenti all'aumentato fabbisogno di folati possono essere migliorate o normalizzate con la somministrazione di acido levofolinico.

##### *Gravidanza*

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati condotti in donne in gravidanza o in allattamento. Non sono stati condotti studi formali sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levofolinato. Non ci sono indicazioni che l'acido folico induca effetti dannosi se somministrato durante la gravidanza.

##### *Allattamento*

Non è noto se il calcio levofolinato sia escreto nel latte materno. Il calcio levofolinato 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 vi sono evidenze che indichino che il calcio levofolinato alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le frequenze degli effetti indesiderati sono elencate in base alla seguente convenzione: 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).

##### Disturbi del sistema immunitario

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

##### Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo somministrazione di alte dosi

##### Disturbi neurologici

Raro: incremento della frequenza di attacchi epilettici (vedere anche sezione 4.5)

##### Patologie gastrointestinali

Raro: disturbi gastrointestinali dopo somministrazione di alte dosi

##### Segnalazione delle reazioni avverse

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono state segnalate conseguenze in pazienti che hanno assunto quantità di calcio folinato significativamente superiori al dosaggio raccomandato. Tuttavia, una quantità eccessiva di calcio levofolinato può annullare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

### **5. PROPRIETA' 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 quando somministrato per via intramuscolare o endovenosa, inoltre, antagonizza gli effetti degli antifolici, agendo come "rescue" nella terapia con alte dosi di metotrexato 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**

La somministrazione orale di Levofolene (7,5 mg) è seguita da un rapido assorbimento, determinando uno spiccato aumento della folatemia dopo 60 minuti.

Dopo somministrazione i.m. il tempo di emivita come N<sup>5</sup>-formil-tetraidrofolicolo è di 45'.

#### **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**

Compresse da 4 mg

Amido pregelatinizzato, calcio fosfato dibasico, magnesio stearato, gomma arabica.

#### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3. Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

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

Scatola da 30 compresse in blister PVC-PVDC/Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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**

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

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

AIC n. 027352083

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

09.03.1991/01.06.2010

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFOLENE 7,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 7,5 mg contiene:

Principio attivo:

Acido levofolinico 7,5 mg (come calcio levofolinato pentaidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse tonde bianco-giallastre, con linea di pre-rottura su un lato; la superficie della compressa può presentare aree con colorazione più intensa

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Levofolene 7,5 mg compresse trova indicazione in tutte le forme anemiche da carenza di folati dovute ad aumentata richiesta, ridotta utilizzazione o insufficiente apporto dietetico di folati.

Levofolene 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 metotrexato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Nell'ambito della chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotrexato, 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.

Nei casi di sovradosaggio accidentale di metotrexato è possibile, in aggiunta o in alternativa all'acido levofolinico per via parenterale, l'uso del prodotto per via orale (7,5 mg ogni 6 ore per 4 dosi). Anche nei casi di effetti collaterali da dosi convenzionali di metotrexato, si può consigliare, accanto all'uso per via parenterale, l'uso di acido levofolinico per via orale (7,5 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

Nelle anemie da carenza di folati il trattamento si inizierà con la somministrazione di Levofolene per via orale alla dose di 4 - 7,5 mg/die (a giudizio del medico), continuando con detta dose per 10-15 giorni. In caso di risposta favorevole la dose potrà essere dimezzata continuando fino a normalizzazione del quadro ematologico ed alla scomparsa dei segni clinici.

In casi particolarmente gravi potrà essere utilizzata la via iniettiva con dosaggi equivalenti a quelli utilizzati per la via orale.

#### 4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anemia perniziosa o altre anemie dovute alla carenza di vitamina B12, se non in associazione alla medesima.

Per quanto riguarda 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.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia perniciosa o altre anemie conseguenti a carenza di vitamina B<sub>12</sub> e ne costituisce pertanto una terapia impropria: 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 levofolinico deve essere effettuata possibilmente entro 1 ora, risultando generalmente inefficace una somministrazione dopo un periodo di 4 ore.

La somministrazione di Levofolene nei pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide determina un aumento della frequenza delle crisi epilettiche dovuto ad una diminuzione della concentrazione di farmaco antiepilettico nel plasma. Si raccomanda il monitoraggio clinico, un eventuale monitoraggio della concentrazione plasmatica e, se necessario, una modifica del dosaggio del farmaco antiepilettico durante la somministrazione di calcio levofolinato e dopo la sospensione (vedere anche il paragrafo 4.5).

##### *Calcio levofolinato/metotrexato*

Per informazioni dettagliate sulla riduzione della tossicità del metotrexato far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del metotrexato.

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come il metotrexato, deve essere trattato come un'emergenza medica. Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotrexato e quella del calcio levofolinato usato come terapia di salvataggio, minore è l'efficacia del calcio levofolinato nel contrastare la tossicità.

La possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con il metotrexato (ad esempio farmaci che possono interferire con l'eliminazione del metotrexato o legarsi all'albumina sierica) deve sempre essere considerata quando si osservano anomalie nei dati di laboratorio o tossicità cliniche.

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

Quando il calcio levofolinato viene somministrato in combinazione con un antagonista dell'acido folico (es. cotrimossazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o completamente neutralizzata.

Agisce come "salvataggio" (rescue) nella terapia con alte dosi di metotrexato e come antidoto in caso di sovradosaggio.

Il calcio levofolinato può diminuire l'effetto dei farmaci antiepilettici: fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide, e può determinare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici (si potrebbe osservare una diminuzione dei livelli plasmatici degli induttori enzimatici anticonvulsivanti a causa dell'aumento del metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Le anemie in gravidanza conseguenti all'aumentato fabbisogno di folati possono essere migliorate o normalizzate con la somministrazione di acido levofolinico.

##### *Gravidanza*

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati condotti in donne in gravidanza o in allattamento. Non sono stati condotti studi formali sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levofolinato. Non ci sono indicazioni che l'acido folico induca effetti dannosi se somministrato durante la gravidanza.

Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo su precisa indicazione medica, i benefici del farmaco per la madre devono essere valutati rispetto ai possibili rischi per il feto. Qualora si proceda al trattamento con metotrexato o con altri antagonisti dei folati in gravidanza o allattamento, non vi sono limitazioni all'uso di calcio levofolinato per diminuire la tossicità o contrastarne gli effetti. Consultare anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali che contengono metotrexato, altri antagonisti dei folati.

#### *Allattamento*

Non è noto se il calcio levofolinato sia escreto nel latte materno. Il calcio levofolinato 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 vi sono evidenze che indichino che il calcio levofolinato alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le frequenze degli effetti indesiderati sono elencate in base alla seguente convenzione: 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).

##### Disturbi del sistema immunitario

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

##### Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo somministrazione di alte dosi

##### Disturbi neurologici

Raro: incremento della frequenza di attacchi epilettici (vedere anche sezione 4.5)

##### Patologie gastrointestinali

Raro: disturbi gastrointestinali dopo somministrazione di alte dosi

##### Segnalazione delle reazioni avverse

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono state segnalate conseguenze in pazienti che hanno assunto quantità di calcio folinato significativamente superiori al dosaggio raccomandato. Tuttavia, una quantità eccessiva di calcio levofolinato può annullare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

## **5. PROPRIETA' 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 metotrexato 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**

La somministrazione orale di Levofolene (7,5 mg) è seguita da un rapido assorbimento, determinando uno spiccato aumento della folatemia dopo 60 minuti.

Dopo somministrazione i.m. il tempo di emivita come N<sup>5</sup>-formil-tetraidrofolicolo è di 45'.

## **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**

Compresse da 7,5 mg

Amido di mais, calcio fosfato dibasico, magnesio stearato, gomma arabica.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

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

Scatola da 10 compresse in blister PVC-PVDC/Alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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**

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

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

AIC n. 027352020



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

09.03.1991/01.06.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFOLENE 25 mg polvere per soluzione iniettabile  
LEVOFOLENE 100 mg polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino iniettabile da 25 mg contiene:

Principio attivo:

Acido levofolinico 25 mg (come calcio levofolinato pentaidrato)

Ogni flaconcino iniettabile da 100 mg contiene:

Principio attivo:

Acido levofolinico 100 mg (come calcio levofolinato pentaidrato)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

Levofolene 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 metotrexato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

Levofolene 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

Levofolene 25 mg può essere somministrato per via intramuscolare, per infusione o per via endovenosa.

Levofolene 100 mg può essere somministrato per via endovenosa.

Nell'ambito della chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotrexato, 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 metotrexato, 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.

Nei casi di sovradosaggio accidentale di metotrexato è possibile, in aggiunta o in alternativa all'acido levofolinico per via parenterale, l'uso del prodotto per via orale (7,5 mg ogni 6 ore per 4 dosi). Anche nei casi di effetti collaterali da dosi convenzionali di metotrexato, si può consigliare, accanto all'uso per via parenterale, l'uso di acido levofolinico per via orale (7,5 mg ogni 6 ore per 4 dosi).

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.

Nelle anemie da carenza di folati il trattamento si inizierà con la somministrazione di Levofolene per via orale alla dose di 4 - 7,5 mg/die (a giudizio del medico), continuando con detta dose per 10-15 giorni. In caso di risposta favorevole la dose potrà essere dimezzata continuando fino a normalizzazione del quadro ematologico ed alla scomparsa dei segni clinici.

In casi particolarmente gravi potrà essere utilizzata la via iniettiva con dosaggi equivalenti a quelli utilizzati per la 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 alla carenza di vitamina B12, se non in associazione alla medesima.

Per quanto riguarda 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 di impiego**

Il calcio levofolinato deve essere somministrato solo con iniezione intramuscolo o endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. Sono stati riportati casi di decesso quando il calcio levofolinato è stato somministrato per via intratecale, a seguito di sovradosaggio intratecale di metotrexato.

##### *In generale*

Il calcio levofolinato deve essere usato in combinazione con il metotrexato o il 5-fluorouracile solo sotto la diretta supervisione di un medico esperto nell'uso di agenti chemioterapici antineoplastici. Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia perniciosa o altre anemie conseguenti a carenza di vitamina B<sub>12</sub> e ne costituisce pertanto una terapia impropria: 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 levofolinico 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 collaterali.

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.

La somministrazione di Levofolene nei pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide determina un aumento della frequenza delle crisi epilettiche dovuto ad una diminuzione della concentrazione di farmaco antiepilettico nel plasma. Si raccomanda il monitoraggio clinico, un eventuale monitoraggio della concentrazione plasmatica e, se necessario, una modifica del dosaggio del farmaco antiepilettico durante la somministrazione di calcio levofolinato e dopo la sospensione (vedere anche il paragrafo 4.5).

##### *Calcio levofolinato/5-fluorouracile*

Il calcio levofolinato può potenziare il rischio di tossicità del 5-fluorouracile, specialmente nei pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono essere dose-limitante. Quando il calcio levofolinato e il 5-fluorouracile sono utilizzati in

combinazione, in caso di tossicità il dosaggio del 5-fluorouracile deve essere ridotto in misura maggiore rispetto a quando è utilizzato da solo.

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 segnale di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere monitorati attentamente fino alla completa scomparsa dei sintomi, dato che si può verificare un rapido peggioramento clinico che può portare alla morte. Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre le dosi del 5-fluorouracile fino alla completa risoluzione dei sintomi. Specialmente gli anziani e i pazienti con basso rendimento fisico causato dalla malattia sono 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.

Nei pazienti in trattamento combinato con 5-fluorouracile/calcio levofolinato devono essere monitorati i livelli di calcio e, nel caso in cui questi risultassero troppo bassi, è necessario fornire un'integrazione di calcio.

#### *Calcio levofolinato/metotrexato*

Per informazioni dettagliate sulla riduzione della tossicità del metotrexato far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del metotrexato.

Il calcio levofolinato non ha alcun effetto sulle tossicità non ematologiche del metotrexato, come la nefrotossicità conseguente alla precipitazione del metotrexato e/o dei suoi metaboliti nel rene. I pazienti che manifestano un ritardo nell'eliminazione iniziale di metotrexato possono sviluppare un'insufficienza renale reversibile e tutte le forme di tossicità associate al metotrexato (fare riferimento al RCP del metotrexato). La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da metotrexato è potenzialmente associata al ritardo dell'escrezione di metotrexato e potrebbe aumentare la necessità di dosi maggiori o un uso più prolungato di calcio levofolinato.

Dosi eccessive di calcio levofolinato devono essere evitate dal momento che potrebbero compromettere l'attività antitumorale del metotrexato, specialmente nei tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), dove il calcio levofolinato si accumula dopo cicli ripetuti.

La resistenza al metotrexato come risultato di un diminuito trasporto di membrana implica anche la resistenza alla terapia di "salvataggio" (rescue) con l'acido 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 un'emergenza medica. Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotrexato e quella del calcio levofolinato usato come terapia di salvataggio, minore è l'efficacia del calcio levofolinato nel contrastare la tossicità.

La possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con il metotrexato (ad esempio farmaci che possono interferire con l'eliminazione del metotrexato o legarsi all'albumina sierica) deve sempre essere considerata quando si osservano anomalie nei dati di laboratorio o tossicità cliniche.

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

Quando il calcio levofolinato viene somministrato in combinazione con un antagonista dell'acido folico (es. cotrimossazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o completamente neutralizzata.

Agisce come "salvataggio" (rescue) nella terapia con alte dosi di metotrexato e come antidoto in caso di sovradosaggio.

Il calcio levofolinato può diminuire l'effetto dei farmaci antiepilettici: fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide, e può determinare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici (si potrebbe osservare una diminuzione dei livelli plasmatici degli induttori enzimatici anticonvulsivanti).

a causa dell'aumento del metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Le anemie in gravidanza conseguenti all'aumentato fabbisogno di folati possono essere migliorate o normalizzate con la somministrazione di acido levofolinico.

##### *Gravidanza*

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati condotti in donne in gravidanza o in allattamento. Non sono stati condotti studi formali sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levofolinato. Non ci sono indicazioni che l'acido folico induca effetti dannosi se somministrato durante la gravidanza.

Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo su precisa indicazione medica, i benefici del farmaco per la madre devono essere valutati rispetto ai possibili rischi per il feto. Qualora si proceda al trattamento con metotrexato o con altri antagonisti dei folati in gravidanza o allattamento, non vi sono limitazioni all'uso di calcio levofolinato per diminuire la tossicità o contrastarne gli effetti. L'uso di 5-fluorouracile è generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento; ciò vale anche per l'uso combinato di calcio levofolinato con 5-fluorouracile.

Consultare anche il Riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali che contengono metotrexato, altri antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

##### *Allattamento*

Non è noto se il calcio levofolinato sia escreto nel latte materno. Il calcio levofolinato 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 vi sono evidenze che indichino che il calcio levofolinato alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le frequenze degli effetti indesiderati sono elencate in base alla seguente convenzione: 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).

##### Disturbi del sistema immunitario

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

##### Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo somministrazione di alte dosi

##### Disturbi neurologici

Raro: incremento della frequenza di attacchi epilettici (vedere anche sezione 4.5)

##### Patologie gastrointestinali

Raro: disturbi gastrointestinali dopo somministrazione di alte dosi

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

Non comune: è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio levofolinato in soluzione per iniezione.

##### *In terapia combinata con 5-fluorouracile*

In generale, il profilo di sicurezza dipende dal regime posologico del 5-fluorouracile usato, a causa del potenziamento degli effetti tossici indotti dal 5-fluorouracile:

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: iperammoniemia

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: insufficienza del midollo osseo, inclusi casi fatali

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

Molto comune: mucosite, inclusi stomatite e cheliti. Si sono verificati decessi in seguito a mucosite

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eritrodiseestesia palmare-plantare

#### *Regime mensile:*

##### Patologie gastrointestinali

Molto comune: vomito e nausea

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

#### *Regime settimanale:*

##### Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea con elevato grado di tossicità e disidratazione, con conseguente ricovero in ospedale per il trattamento, e anche decesso.

#### 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: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9. Sovradosaggio**

Non sono state segnalate conseguenze in pazienti che hanno assunto quantità di calcio folinato significativamente superiori al dosaggio raccomandato. Tuttavia, una quantità eccessiva di calcio levofolinato può annullare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

In caso di sovradosaggio della combinazione di 5-fluorouracile e calcio levofolinato, devono essere seguite le indicazioni per il sovradosaggio del 5-fluorouracile.

## **5. PROPRIETA' 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 metotrexato o in caso di sovradosaggio di questo.

L'acido levofolinico stabilizza il legame del fluorodesossiridinmonofosfato 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 Levofolene (7,5 mg) è seguita da un rapido assorbimento, determinando uno spiccato aumento della folatemia dopo 60 minuti.

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

### 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

Flaconcino iniettabile da 25 mg:

Mannitolo.

Flaconcino iniettabile da 100 mg:

Mannitolo.

### 6.2. Incompatibilità

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

#### *Fluorouracile*

Il calcio levofolinato 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 9 mg/ml (0,9%).

### 6.3. Periodo di validità

Levofolene 25 mg polvere per soluzione iniettabile: 18 mesi

Levofolene 100 mg polvere per soluzione iniettabile: 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

Levofolene 25 mg polvere per soluzione iniettabile: scatola da 1 flaconcino in vetro bianco tipo I con tappo in materiale elastomero e ghiera in alluminio.

Levofolene 100 mg polvere per soluzione iniettabile: scatola da 1 flaconcino in vetro bianco tipo I con tappo in materiale elastomero e ghiera in alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Per la ricostituzione del liofilizzato contenuto nei flaconcini iniettabili da 25 e 100 mg debbono essere utilizzati rispettivamente 5 ml e 10 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

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

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

Flaconcino iniettabile da 25 mg  
Flaconcino iniettabile da 100 mg

AIC n. 027352057  
AIC n. 027352069

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

09.03.1991/01.06.2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEVOFOLENE 175 mg polvere per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per soluzione per infusione contiene:

Principio attivo:

acido levofolinico 175 mg (come calcio levofolinato pentaidrato)

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

Levofolene 175 mg 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 metotrexato (acido 4-amino-N10-metil-pteroil-glutammico).

Levofolene 175 mg 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

Levofolene 175 mg va somministrato per via endovenosa.

Nell'ambito della chemioterapia antitumorale con alti dosaggi di metotrexato, i protocolli terapeutici prevedono l'impiego dell'acido levofolinico a dosaggi, variabili a seconda dello schema adottato, da 10 a 200 mg/mq/die; in una seconda fase si può passare ad un dosaggio di 10-12 mg/mq/die ogni 3-6 ore.

Al momento tuttavia non risultano definiti con certezza schemi posologici generali. Poiché il calcio levofolinato è un antagonista del metotrexato, 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.

Quando utilizzato in chemioterapia antitumorale per sfruttare l'attività potenziante gli effetti del 5-fluorouracile, i dosaggi di folinato 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), corrispondenti ad una dose media di calcio levofolinato compresa tra 100-250 mg/mq/die. 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 al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anemia perniciosa o altre anemie dovute alla carenza di vitamina B12, se non in associazione alla medesima.

Per quanto riguarda 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 di impiego**

Il calcio levofolinato deve essere somministrato solo con iniezione intramuscolo o endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. Sono stati riportati casi di decesso quando il calcio levofolinato è stato somministrato per via intratecale, a seguito di sovradosaggio intratecale di metotrexato.

##### *In generale*

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

Il trattamento con calcio levofolinato può mascherare l'anemia perniciosa o altre anemie conseguenti a carenza di vitamina B<sub>12</sub> e ne costituisce pertanto una terapia impropria: 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 levofolinico 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 collaterali.

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.

La somministrazione di Levofolene 175 mg nei pazienti epilettici trattati con fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide determina un aumento della frequenza delle crisi epilettiche dovuto ad una diminuzione della concentrazione di farmaco antiepilettico nel plasma. Si raccomanda il monitoraggio clinico, un eventuale monitoraggio della concentrazione plasmatica e, se necessario, una modifica del dosaggio del farmaco antiepilettico durante la somministrazione di calcio levofolinato e dopo la sospensione se raccomandata (vedere anche il paragrafo 4.5).

##### *Calcio levofolinato/5-fluorouracile*

Il calcio levofolinato può potenziare il rischio di tossicità del 5-fluorouracile, specialmente nei pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono essere dose-limitante. Quando il calcio levofolinato e il 5-fluorouracile sono utilizzati in combinazione, in caso di tossicità il dosaggio del 5-fluorouracile deve essere ridotto in misura maggiore rispetto a quando è utilizzato da solo.

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 segnale di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere monitorati attentamente fino alla completa scomparsa dei sintomi, dato che si può verificare un rapido peggioramento clinico che può portare alla morte. Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre le dosi del 5-fluorouracile fino alla completa risoluzione dei sintomi. 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.

Nei pazienti in trattamento combinato con 5-fluorouracile/calcio levofolinato devono essere monitorati i livelli di calcio e, nel caso in cui questi risultassero troppo bassi, è necessario fornire un'integrazione di calcio.

### *Calcio levofolinato /metotrexato*

Per informazioni dettagliate sulla riduzione della tossicità del metotrexato far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del metotrexato.

Il calcio levofolinato non ha alcun effetto sulle tossicità non ematologiche del metotrexato, come la nefrotossicità conseguente alla precipitazione del metotrexato e / o dei suoi metaboliti nel rene. I pazienti che manifestano un ritardo nell'eliminazione iniziale di metotrexato possono sviluppare un'insufficienza renale reversibile e tutte le forme di tossicità associate al metotrexato (fare riferimento al RCP del metotrexato). La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da metotrexato è potenzialmente associata con il ritardo dell'escrezione del metotrexato e potrebbe aumentare la necessità di dosi maggiori o un uso più prolungato di calcio levofolinato.

Dosi eccessive di calcio levofolinato devono essere evitate dal momento che potrebbero compromettere l'attività antitumorale del metotrexato, specialmente nei tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC), dove il calcio levofolinato si accumula dopo cicli ripetuti.

La resistenza al metotrexato come risultato di un diminuito trasporto di membrana implica anche la resistenza alla terapia di "salvataggio" (rescue) con l'acido 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 un'emergenza medica. Maggiore è l'intervallo di tempo tra la somministrazione di metotrexato e quella del calcio levofolinato usato come terapia di salvataggio, minore è l'efficacia del calcio levofolinato nel contrastare la tossicità.

La possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con il metotrexato (ad esempio farmaci che possono interferire con l'eliminazione del metotrexato o legarsi all'albumina sierica) deve sempre essere considerata quando si osservano anomalie nei dati di laboratorio o tossicità cliniche.

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

Quando il calcio levofolinato viene somministrato in combinazione con un antagonista dell'acido folico (es. cotrimossazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o completamente neutralizzata.

Agisce come "salvataggio" (rescue) nella terapia con alte dosi di metotrexato e come antidoto in caso di sovradosaggio.

Il calcio levofolinato può diminuire l'effetto dei farmaci antiepilettici come fenobarbital, fenitoina, primidone e succinimide può determinare un aumento della frequenza degli attacchi epilettici (si potrebbe osservare una diminuzione dei livelli plasmatici degli induttori enzimatici anticonvulsivanti a causa dell'aumento del metabolismo epatico poiché i folati sono uno dei cofattori) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Le indicazioni di Levofolene 175 mg prevedono l'uso del medicinale nel contesto di protocolli terapeutici con farmaci che possono essere dannosi per il feto e per il lattante.

##### *Gravidanza*

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati condotti in donne in gravidanza o in allattamento. Non sono stati condotti studi formali sulla tossicità riproduttiva negli animali con il calcio levofolinato. Non ci sono indicazioni che l'acido folico induca effetti dannosi se somministrato durante la gravidanza.

Durante la gravidanza, il metotrexato deve essere somministrato solo su precisa indicazione medica, dove i benefici del farmaco per la madre devono essere valutati rispetto ai possibili rischi per il feto. Qualora si proceda al trattamento con metotrexato o con altri antagonisti dei folati in gravidanza o

allattamento, non vi sono limitazioni per all'uso di calcio levofolinato per diminuire la tossicità o contrastarne gli effetti.

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

Consultare anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali che contengono metotrexato, altri antagonisti dei folati e 5-fluorouracile.

#### *Allattamento*

Non è noto se il calcio levofolinato sia escreto nel latte materno. Il calcio levofolinato 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 vi sono evidenze che indichino che il calcio levofolinato alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le frequenze degli effetti indesiderati sono elencate in base alla seguente convenzione:

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).

##### Disturbi del sistema immunitario

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

##### Disturbi psichiatrici

Raro: insonnia, agitazione e depressione dopo somministrazione di alte dosi

##### Disturbi neurologici

Raro: incremento della frequenza di attacchi epilettici (vedere sezione 4.5)

##### Patologie gastrointestinali

Raro: disturbi gastrointestinali dopo somministrazione di alte dosi

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

Non comune: è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio levofolinato in soluzione per iniezione.

##### *In terapia combinata con 5-fluorouracile*

In generale, il profilo di sicurezza dipende dal regime posologico del 5-fluorouracile usato, a causa del potenziamento degli effetti tossici indotti dal 5-fluorouracile:

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non noto: iperammoniemia

##### Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: insufficienza del midollo osseo, inclusi casi fatali

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

Molto comune: mucosite, inclusi stomatite e cheliti. Si sono verificati decessi in seguito a mucosite.

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

Comune: eritrodissiestesia palmare-plantare

##### *Regime mensile:*

##### Patologie gastrointestinali

Molto comune: vomito e nausea

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

##### *Regime settimanale:*

##### Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea con elevato grado di tossicità e disidratazione, con conseguente ricovero in ospedale per il trattamento, e anche decesso.

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: : <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono state segnalate sequele in pazienti che hanno assunto significativamente più calcio folinato rispetto al dosaggio raccomandato. Tuttavia, una quantità eccessiva di calcio levofolinato può annullare gli effetti chemioterapici degli antagonisti dell'acido folico.

In caso di sovradosaggio nella combinazione di 5-fluorouracile e calcio levofolinato, devono essere seguite le indicazioni per il sovradosaggio del 5-fluorouracile.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici

Codice ATC: V03AF04

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

L'acido levo-folinico 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**

L'assorbimento del levofolinato, somministrato per via endovenosa, è rapido e completo.

Dopo somministrazione parenterale, il levofolinato ed il suo principale metabolita attivo si distribuiscono ai vari tessuti periferici ed al fegato. A livello epatico il levofolinato, ed in misura minore il mefolinato, vengono immagazzinati in forma di depositi di poliglutammati. In caso di necessità, i folati poligluttamici possono essere nuovamente mobilizzati in seguito a depolimerizzazione.

Alcuni studi condotti in volontari sani sembrano evidenziare un prolungamento dell'emivita di eliminazione del levofolinato con l'aumentare della dose: dopo somministrazione e.v. di una dose di folinato pari a 28 mg/mq l'emivita media del levofolinato è risultata pari a 32 min, mentre in seguito alla somministrazione e.v. di dosi elevate di miscela racemica, pari a 300 e 1000 mg, l'emivita media del levofolinato è risultata pari rispettivamente a 56.5 e 58 min.

#### **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

## **6.2. Incompatibilità**

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

### *Fluorouracile*

Il calcio levofolinato non deve essere miscelato 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 9 mg/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 bianco tipo I con tappo in materiale elastomero e ghiera in alluminio.

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

Per la ricostituzione della polvere per soluzione per infusione endovenosa contenuta nel flaconcino da 175 mg debbono essere utilizzati 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**

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

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

A.I.C. n. 027352071

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

09.03.1991/01.06.2010

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