

ALLEGATO I

**LISTA DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI DELLE
SPECIALITA' MEDICINALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE, TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, CONTENITORI E
CONTENUTO DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Denominazione commerciale</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenitore</u>	<u>Contenuto/concentrazione</u>	<u>Contenuto della confezione</u>
Austria	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	3 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg/3 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1
		Leucovorin	50 mg/5 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	200 mg/20 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1, 25
Belgio	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgio	Ledervorin Calcium	3 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	3 mg/ml	6
		Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1, 10
		Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1, 10
		Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1

Germania	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207, D 48159 Munster	Leucovorin	30 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV o IM	Flacone	30 mg	1, 5, 10
	Leucovorin	3 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100
	Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Leucovorin	30 mg/3 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	50 mg/5 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	10 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	10 mg/ml	1, 5, 10

	Leucovorin	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	200 mg/20 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	250 mg/25 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	300 mg/30 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	500 mg/50 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	900 mg/90 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1, 5, 10
Grecia	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou I 25th Martiou Str. 164 52 Atene Grecia	Leucovorin/Lederle	100 mg/10 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml
	Leucovorin/Lederle	200 mg/20 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Leucovorin/Lederle	30 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	30 mg	1
Irlanda	Cyanamid of Great	Lederfolin	350 mg/35 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml

Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS Regno Unito	Lederfolin	350 mg	Polvere per soluzione iniezzabile	IV, IM	Flacone	350 mg	1
	Lederfolin	15 mg	Polvere per soluzione iniezzabile	IV, IM	Flacone	15 mg	1
	Lederfolin	30 mg	Polvere per soluzione iniezzabile	IV, IM	Flacone	30 mg	1
	Lederfolin	3 mg/1 ml	Soluzione iniezzabile	IV, IM	Fiala	3 mg/ml	10
	Lederfolin	3 mg/1 ml	Soluzione iniezzabile	IV, IM	Fiala	3 mg/ml	6
Lussemburgo AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgio	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Fiala	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	5 mg/2 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Fiala	2.5 mg/ml	1
Portogallo Teofarma s.r.l. Head Office : via F.lli Cervi 8 I-27010 Valle Salimbene (PV) Italia	Lederfoline	50 mg/5 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Lederfoline	100 mg/10 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Lederfoline	200 mg/20 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Soluzione iniezzabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1

Spagna	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23 Devio Algete, km 1 28700 S. Sebastian de los Reyes Madrid, Spagna	Lederfoline	350 mg/35 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
		Lederfoline	500 mg/50 ml	Soluzione iniettabile	IV o IM	Flacone	10 mg/ml	1
		Lederfolin	50 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV o IM	Polvere : flacone Acqua per preparazioni iniettabili: 5 ml fiala	Polvere: 50 mg Acqua per preparazioni iniettabili: 5 ml	1
Regno Unito	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS Regno Unito	Lederfolin	350 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV	Flacone	350 mg	1
		Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Soluzione iniettabile	IM	Fiala	3 mg/1 ml	6
		Lederfolin	350 mg/35 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	10 mg/ml	1
Regno Unito	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS Regno Unito	Lederfolin	350 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	350 mg	1
		Calcium Leucovorin	15 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	15 mg	1
		Calcium Leucovorin	30 mg	Polvere per soluzione iniettabile	IV, IM	Flacone	30 mg	1
Regno Unito	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS Regno Unito	Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Soluzione iniettabile	IV, IM	Fiala	3 mg/ml	10

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LEDERFOLINE (e denominazioni associate – vedi allegato I)

Il folinato di calcio è il sale di calcio dell'acido 5-formil tetraidrofolico, metabolita attivo dell'acido folinico nonché coenzima essenziale per la sintesi degli acidi nucleici in talune terapie citotossiche. Questo prodotto, noto ormai da 50 anni, viene prescritto soprattutto da medici oncologi.

La Francia ha presentato all'EMA un atto di deferimento per il medicinale Lederfoline e le denominazioni associate a causa delle divergenze riscontrate nelle sezioni "Indicazioni", "Posologia" e "Controindicazioni" dei riassunti delle caratteristiche del prodotto autorizzati a livello nazionale.

Sulla base dei motivi del deferimento il CPMP ha considerato l'armonizzazione dei Riassunti delle caratteristiche del prodotto, soprattutto per quanto concerne le Indicazioni terapeutiche, la Posologia e le Controindicazioni.

Il CPMP ha esaminato i seguenti aspetti relativi a qualità, efficacia e sicurezza.

- Aspetti relativi alla qualità

Non sono emersi problemi significativi riguardo alla Qualità; le informazioni farmaceutiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state armonizzate, a eccezione delle sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'introduzione del riassunto delle caratteristiche del prodotto armonizzato.

- Aspetti relativi all'efficacia

L'impiego del folinato di calcio in concomitanza con la terapia con metotressato e in associazione con 5-FU (soprattutto nel cancro coloretale) è consolidato nonostante l'esistenza di posologie diverse, soprattutto per il 5-FU. Il folinato di calcio viene inoltre considerato un antidoto contro trimetressato, trimetoprim e pirimetamina, antagonisti dell'acido folico. Il folinato di calcio, infine, può essere somministrato per la prevenzione e il trattamento delle carenze di folato che non possono essere prevenute o corrette mediante la somministrazione orale di acido folico.

- Aspetti relativi alla sicurezza

È stata riconosciuta una controindicazione in caso di anemia perniziosa o altri tipi di anemia conseguenti ad avitaminosi B12. La sezione relativa alla gravidanza e all'allattamento è stata revisionata alla luce del fatto che la raccomandazione dipende essenzialmente dall'impiego concomitante della terapia citotossica. Non sono emersi altri problemi relativi alla sicurezza; tuttavia, i testi delle sezioni relative alle controindicazioni, alle avvertenze specifiche e alle precauzioni d'uso, alle interazioni, alla gravidanza e all'allattamento, nonché agli effetti indesiderati, sono stati chiariti e armonizzati con la linea guida relativa al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Considerazioni sul rapporto rischi/benefici

L'uso clinico e la sicurezza del calcio folinato sono basati su un'esperienza cinquantennale. Sulla base della documentazione presentata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e della discussione scientifica effettuata in seno al Comitato, il CPMP considera il rapporto rischi/benefici del folinato di calcio (soluzione per iniezione e polvere per soluzione per iniezione) favorevole nelle indicazioni concordate e armonizzate.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/I RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- oggetto del deferimento era l'armonizzazione dei Riassunti delle caratteristiche del prodotto;

- i Riassunti delle caratteristiche del prodotto proposti dai Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica svoltasi in seno al Comitato,

il CPMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio; il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Lederfoline e denominazioni associate (vedi allegato I) figura nell'allegato III .

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

<Lederfoline e nomi associati> <dosaggio> <forma farmaceutica>

(vedere allegato I-da implementare localmente)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Ogni flacone di <X ml> di soluzione contiene <Y mg/ml> di acido folinico sotto forma di calcio folinato.>

<Ogni flacone di polvere contiene <X mg> di acido folinico sotto forma di calcio folinato. Dopo ricostituzione, la concentrazione è pari a <Y mg/ml>.

(vedere allegato I-Implementato localmente)

Per l'elenco degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

<Soluzione iniettabile>

<Polvere per soluzione iniettabile>

(vedere allegato I-Implementato localmente)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

(Le sezioni contrassegnate da [...] non sono applicabili per i dosaggi da 3mg/1 ml e 5 mg/ 2 ml.)

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Il calcio folinato è indicato:

- per diminuire la tossicità e contrastare l'azione degli antagonisti dell'acido folico come il methotrexate nella terapia citotossica e nei casi di sovradosaggio negli adulti e nei bambini. Nella terapia citotossica, questa procedura è comunemente nota come "Rescue con calcio folinato".
- *[in combinazione con il 5-fluorouracile nella terapia citotossica].*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Solo per somministrazione endovenosa ed intramuscolare. In caso di somministrazione endovenosa, non devono essere iniettati più di 160 mg di calcio folinato per minuto a causa del contenuto in calcio della soluzione.

Per l'infusione endovenosa, il calcio folinato può essere diluito prima dell'uso, con una soluzione di sodio cloruro allo 0,9 % o una soluzione al 5% di glucosio. Vedere anche paragrafi 6.3 e 6.6.

"Rescue" con calcio folinato nella terapia con methotrexate

Poiché i regimi di dosaggio del "rescue" con calcio folinato dipendono soprattutto dalla posologia e dal metodo di somministrazione di dosaggi alti o intermedi di methotrexate, il protocollo con methotrexate indicherà il regime di dosaggio del "rescue" con calcio folinato. Pertanto, per la posologia ed il modo di somministrazione del calcio folinato, è meglio fare riferimento al protocollo corrente con dosaggi alti e intermedi di methotrexate.

Le seguenti linee guida possono servire come illustrazione dei regimi usati negli adulti, negli anziani e nei bambini:

Il “rescue” con calcio folinato deve essere effettuato attraverso somministrazione per via parenterale nei pazienti con sindromi da malassorbimento o altri disturbi gastrointestinali in cui l’assorbimento enterico non è garantito. Devono essere somministrati per via parenterale dosaggi superiori a 25-50 mg a causa della saturabilità dell’assorbimento enterico di calcio folinato.

Il “rescue” con calcio folinato è necessario quando il methotrexate è somministrato a dosi che eccedono i 500 mg/m² e deve essere preso in considerazione per dosi di 100-500 mg/m².

Il dosaggio e la durata del “rescue” con calcio folinato dipendono principalmente dal tipo e dal dosaggio della terapia con methotrexate, dal verificarsi di sintomi di tossicità e dalla capacità di eliminazione individuale del methotrexate. Di regola, la prima dose di calcio folinato è 15 mg (6-12 mg/ m²) da somministrare 12-24 ore (24 ore al più tardi) dopo l’inizio dell’infusione con methotrexate. La stessa dose deve essere somministrata ogni 6 ore per un periodo di 72 ore. Dopo ripetute dosi parenterali, il trattamento può essere convertito in somministrazione orale.

In aggiunta alla somministrazione di calcio folinato, le misure per assicurare la rapida eliminazione del methotrexate (mantenimento di un’elevata eliminazione di urina e alcalinizzazione delle urine) sono parte integrante del trattamento “rescue” con calcio folinato. La funzione renale deve essere monitorata attraverso misurazioni giornaliere della creatinina sierica.

Quarantotto ore dopo l’inizio dell’infusione con methotrexate, devono essere misurati i livelli residui di methotrexate. Se il livello residuo di methotrexate è >0,5 µmol/l, i dosaggi di calcio folinato devono essere adattati come nella seguente tabella:

Livelli ematici residui di methotrexate 48 ore dopo l’inizio della somministrazione di methotrexate:	Ulteriore calcio folinato da somministrare ogni 6 ore per 48 ore o fino a livelli di methotrexate inferiori a 0.05 µmol/l:
≥0.5 µmol/l	15 mg/ m ²
≥1.0 µmol/l	100 mg/ m ²
≥2.0 µmol/l	200 mg/ m ²

[In combinazione con il 5-fluorouracile nella terapia citotossica:

Sono stati usati diversi regimi e diversi dosaggi senza che alcun dosaggio sia risultato quello ottimale.

I seguenti regimi sono stati usati in adulti ed anziani per il trattamento del cancro del colon-retto in fase avanzata o metastatica e sono dati come esempi. Non ci sono dati sull’uso di queste combinazioni nei bambini:

Regime bimensile: calcio folinato 200mg/m² per infusione endovenosa per 2 ore seguita da un bolo da 400mg/m² di 5-FU e infusione di 22 ore di 5-FU (600mg/m²) per 2 giorni consecutivi, ogni 2 settimane nei giorni 1 e 2.

Regimi settimanali: calcio folinato 20 mg/m² per iniezione endovenosa per bolo o 200-500 mg/m² per infusione endovenosa per 2 ore, più 5-FU 500-600 mg/m² per iniezione endovenosa per bolo durante la metà o alla fine dell’infusione con calcio folinato.

Regimi mensili: 20 mg/ m² di calcio folinato per iniezione endovenosa per bolo, o 200-500 mg/m² per infusione endovenosa lenta, seguita immediatamente da 5-FU alla dose di 425 o 370 mg/m² per iniezione endovenosa per bolo durante cinque giorni consecutivi.

Per la terapia combinata con 5-fluorouracile, potrebbero essere necessarie modifiche dei dosaggi di 5-FU e degli intervalli liberi da trattamento secondo le condizioni del paziente, la risposta clinica e la dose massima tollerata. Una riduzione del dosaggio di calcio folinato non è richiesta.

Il numero di cicli ripetuti da utilizzare è a discrezione del medico.]

Antidoto agli antagonisti dell'acido folico trimetrexate, trimetoprima, pirimetamina:

Tossicità del trimetrexate:

- **Prevenzione:** il calcio folinato deve essere somministrato ogni giorno durante il trattamento con trimetrexate e per 72 ore dopo l'ultima dose di trimetrexate. Il calcio folinato può essere somministrato sia per via endovenosa alla dose di 20 mg/m² per 5-10 minuti ogni 6 ore per una dose giornaliera totale di 80 mg/m² o per via orale con 4 dosi di 20 mg/m² somministrate ad uguali intervalli di tempo. Le dosi giornaliere di calcio folinato devono essere aggiustate secondo la tossicità ematologica del trimetrexate
- **Sovradosaggio** (si verifica possibilmente con dosi di trimetrexate superiori a 90 mg/m² senza somministrazione contemporanea di calcio folinato): dopo aver interrotto il trimetrexate, calcio folinato 40 mg/m² ev ogni 6 ore per 3 giorni.

Tossicità del trimetoprima:

- Dopo aver interrotto il trimetoprima, calcio folinato 3-10 mg/die fino a recupero del normale conteggio delle cellule ematiche.

Tossicità della pirimetamina

- Nel caso di alte dosi di pirimetamina o di un trattamento prolungato con alte dosi, 5-50 mg/di calcio folinato/die devono essere somministrati contemporaneamente, sulla base dei risultati della conta delle cellule del sangue periferico.

4.3 Controindicazioni

- Nota ipersensibilità al calcio folinato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Anemia perniziosa o altre anemie dovute a carenza di vitamina B12.

Riguardo l'uso del calcio folinato con methotrexate [o 5-fluorouracile] durante la gravidanza e l'allattamento, vedere paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento" e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di specialità medicinali contenenti methotrexate [e 5-fluorouracile].

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il calcio folinato deve essere somministrato solo per iniezione intramuscolare o endovenosa e non deve essere somministrato per via intratecale. È stata riferita morte, quando l'acido folinico è stato somministrato per via intratecale a seguito di sovradosaggio intratecale di methotrexate.

Generali

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

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

Molti prodotti medicinali citotossici-inibitori diretti o indiretti della sintesi del DNA- portano alla macrocitosi (idrossicarbamide, citarabina, mecaptopurina, 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 anti-epilettici. E' 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 folinato e dopo la sua interruzione (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni).

[Calcio folinato/fluorouracile

Il calcio folinato può potenziare il rischio di tossicità del 5- fluorouracile, particolarmente in pazienti anziani o debilitati. Le manifestazioni più comuni sono leucopenia, mucosite, stomatite e/o diarrea, che possono dipendere dal dosaggio impiegato. Quando il calcio folinato ed il 5-fluorouracile sono usati in combinazione, il dosaggio di 5-fluorouracile deve essere ridotto maggiormente in caso di tossicità rispetto a quando il 5-fluorouracile viene usato da solo.

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

Poiché la diarrea potrebbe essere un segno di tossicità gastrointestinale, i pazienti che presentano diarrea devono essere attentamente monitorizzati fino a che i sintomi sono scomparsi completamente, dal momento che si può verificare un rapido deterioramento clinico che porta a morte. Se si manifestano diarrea e/o stomatite, è consigliabile ridurre la dose di 5-FU fino a che i sintomi non siano completamente scomparsi. Specialmente pazienti anziani e pazienti con un basso rendimento fisico causato dalla malattia sono inclini a questo tipo di tossicità. Pertanto, deve essere prestata particolare attenzione quando si trattano tali pazienti.

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

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

I livelli di calcio devono essere monitorizzati nei pazienti che ricevono il trattamento combinato 5-fluorouracile/calcio folinato e un supplemento di calcio deve essere fornito se i livelli di calcio sono bassi.]

Calcio folinato/methotrexate

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

Il calcio folinato non ha alcun effetto sulla tossicità non ematologica del methotrexate come la nefrotossicità generata dalla precipitazione del methotrexate e/o del suo metabolita nel rene. I pazienti in cui si osserva un ritardo dell'eliminazione precoce del methotrexate, hanno più probabilità di sviluppare insufficienza renale reversibile e tutte le tossicità associate al methotrexate (vedere scheda tecnica del methotrexate). La presenza di insufficienza renale preesistente o indotta da methotrexate è potenzialmente associata con il ritardo dell'escrezione di methotrexate e può aumentare la necessità di dosi maggiori o di un uso più prolungato di calcio folinato.

Dosi eccessive di calcio folinato devono essere evitate dal momento che esse possono danneggiare l'attività antitumorale di methotrexate, specialmente nei tumori dell'SNC in cui il calcio folinato si accumula dopo cicli ripetuti.

La resistenza al methotrexate come risultato di un ridotto trasporto di membrana, implica anche la resistenza al “rescue” con acido folinico poiché entrambi i farmaci condividono lo stesso sistema di trasporto.

Un sovradosaggio accidentale con un antagonista dei folati, come il methotrexate, deve essere trattato come emergenza medica. Maggiore è l’intervallo di tempo tra la somministrazione di methotrexate ed il “rescue” con calcio folinato, minore è l’efficacia del calcio folinato nel contrastare la tossicità.

La possibilità che il paziente stia assumendo altri farmaci che interagiscono con il methotrexate (p.es. farmaci che possono interferire con l’eliminazione del methotrexate o con il legame all’albumina serica) 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 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 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).

E’ stato dimostrato che la contemporanea somministrazione del calcio folinato e 5-fluorouracile potenzia l’efficacia e la tossicità del 5-fluorouracile[(vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8)].

4.6 Gravidanza ed 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 folinato. Non ci sono indicazioni che l’acido folico induca effetti dannosi se è somministrato durante la gravidanza. Durante la gravidanza il methotrexate deve essere somministrato solo su stretta indicazione, laddove i benefici del farmaco per la madre devono essere soppesati nei confronti dei possibili rischi per il feto. Se il trattamento con methotrexate o altri antagonisti dei folati dovesse avere luogo nonostante la gravidanza o l’allattamento, non ci sono limitazioni riguardo l’uso del calcio folinato per diminuirne la tossicità o contrastarne gli effetti.

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

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di specialità medicinali contenenti methotrexate, altri antagonisti dei folati [e 5-fluorouracile].

Allattamento

Non è noto se il calcio folinato sia escreto nel latte materno. Il calcio 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 folinato abbia un effetto sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

[Entrambe le indicazioni terapeutiche:]

Disturbi del sistema immunitario

Molto rari (<0,01%): Reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattoidi e orticaria

Disturbi psichiatrici

Rari (0,01-0,1%): insonnia, agitazione, depressione dopo alti dosaggi.

Disturbi dell'apparato gastrointestinale

Rari (0,01-0,1%): disturbi gastrointestinali dopo alti dosaggi

Disturbi del sistema nervoso

Rari (0,01-0,1%): aumento nella frequenza di attacchi negli epilettici (vedere anche paragrafo 4.5 Interazioni...)

Disturbi generali e del sito di somministrazione

Non comuni (0,1-1%): è stata osservata febbre dopo somministrazione di calcio folinato come soluzione iniettabile.

[Terapia combinata con 5- fluorouracile

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

Regime mensile:

Disturbi dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni (>10%): nausea e vomito

Disturbi generali e del sito di somministrazione

Molto comuni (>10%): (grave) tossicità delle mucose

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

Regime settimanale:

Disturbi dell'apparato gastrointestinale

Molto comuni (>10%): diarrea con i maggiori gradi di tossicità e disidratazione che porta a ricovero per trattamento e persino a morte.]

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riferite sequele in pazienti che hanno assunto significativamente più calcio folinato rispetto al dosaggio raccomandato.

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

[Se si verificasse un sovradosaggio della combinazione di 5-fluorouracile e calcio folinato, devono essere seguite le istruzioni per il sovradosaggio da 5-fluorouracile.]

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: agenti detossificanti per trattamento antineoplastico; Codice ATC: V03AF03.

Il calcio folinato 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. Il calcio folinato è usato di frequente per diminuire la tossicità e controbilanciare l'azione degli antagonisti dei folati, come il methotrexate. Il calcio folinato e gli antagonisti dei folati condividono lo stesso sistema di trasporto di membrana e competono per il trasporto all'interno delle cellule, stimolando l'efflusso degli antagonisti dei folati. Inoltre, protegge le cellule dagli effetti degli antagonisti dei folati rifornendo le riserve di folati ridotti. Il calcio folinato serve come fonte pre-ridotta di folato H4; può pertanto superare il blocco degli antagonisti dei folati e fornire una fonte per le varie forme coenzimatiche dell'acido folico.

[Il calcio folinato è anche frequentemente usato per la modulazione biochimica della fluoropiridina (5-FU) per potenziarne l'attività citotossica. Il 5-FU inibisce la timidilato sintetasi (TS), un enzima-chiave per la sintesi delle pirimidine ed il calcio folinato potenzia l'inibizione della TS aumentando le riserve di folati intracellulari, stabilizzando perciò il complesso 5-FU-TS e aumentandone l'attività.]

Infine, il calcio folinato in forma endovenosa può essere somministrato per la prevenzione ed il trattamento della carenza di folato quando non può essere prevenuta o corretta dalla somministrazione di calcio folinato per via orale. Questo può essere il caso di una completa nutrizione parenterale e gravi malattie da malassorbimento. E' anche indicato per il trattamento dell'anemia megaloblastica dovuta a carenza di folato, quando non è possibile una somministrazione parenterale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione intramuscolare della soluzione acquosa, la disponibilità sistemica è comparabile a quella di una somministrazione per via endovenosa. Tuttavia, viene raggiunto il picco minimo dei livelli sierici (Cmax).

Metabolismo

Il calcio folinato è un racemo in cui la forma L (L-5-formil-tetraidrofolato, L-5-formil-THF) è l'enantiomero attivo.

Il principale prodotto metabolico dell'acido folinico è l'acido 5-metil-tetraidrofolico (5-metil-THF) che è predominantemente prodotto nel fegato e nella mucosa intestinale.

Distribuzione

Il volume di distribuzione dell'acido folinico non è noto.

Il picco dei livelli sierici della sostanza madre (D/L-acido 5-formil- tetraidrofolato, acido folinico) è raggiunto 10 minuti dopo la somministrazione endovenosa.

L'AUC dell'L-5-formil-THF e del 5-metil-THF erano $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l e 129 ± 112 mg.min/l dopo una dose di 25 mg. L'isomero D inattivo è presente a concentrazioni maggiori rispetto al L-5-formil-tetraidrofolato.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è 32-35 minuti per la forma L-attiva e 352-485 minuti per la forma D-inattiva, rispettivamente.

L'emivita terminale totale dei metaboliti attivi è circa 6 ore (dopo somministrazione endovenosa ed intramuscolare).

Escrezione

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati preclinici considerati rilevanti per la sicurezza clinica al di là dei dati compresi in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

(da implementare nazionalmente)

6.2 Incompatibilità

Incompatibilità è stata riportata tra le forme iniettabili di calcio folinato e le forme iniettabili di droperidol, fluorouracile, foscarnet e methotrexate.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml, con calcio folinato 5mg /0,5 ml, precipitazione immediata in miscela diretta in siringa per 5 minuti a 25°C seguita da 8 minuti di centrifugazione.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml, con calcio folinato 10mg /0,5 ml, precipitazione immediata quando le due sostanze sono state iniettate in maniera sequenziale in un dispositivo a Y senza scaricare il braccio laterale della Y tra le iniezioni.

Fluorouracile

Il calcio folinato non deve essere mischiato nella stessa infusione del 5-fluorouracile perché si può formare un precipitato. E' stato dimostrato che il fluorouracile 50mg/ml con calcio folinato 20 mg/ml, con o senza destrosio al 5% in acqua, sono incompatibili quando mescolati in diverse quantità e conservati a 4°C, 23°C o 32°C in contenitori di polivinilcloruro.

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml con calcio folinato 20 mg/ml: riferita formazione di una soluzione gialla opalescente.

6.3 Periodo di validità

(da implementare nazionalmente)

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare tra 2°C e 8°C (nel frigorifero).

Non conservare al disopra di 25°C.

Conservare nella confezione originale in modo da proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

(vedere allegato I-da implementare nazionalmente)

Non tutte le formulazioni potrebbero essere in commercio.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione e lo smaltimento

Prima della somministrazione, il calcio folinato deve essere ispezionato visivamente. La soluzione iniettabile o per infusione deve essere limpida e di colore giallastro. Se all'apparenza risulta torbida o particolata, la soluzione deve essere gettata via. La soluzione iniettabile o per infusione di calcio folinato è intesa solo per uso singolo. Ogni parte non utilizzata della soluzione deve essere smaltita in accordo alle leggi locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

(vedere allegato I-da implementare nazionalmente)

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO