ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Leucovorin/Pfizer 10 mg/ml διάλυμα για ένεση/έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος για ένεση/έγχυση περιέχει 12,7 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 10 mg φυλλινικού οξέος.

Κάθε φύσιγγα διαλύματος του 1 ml περιέχει 12,7 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 10 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φύσιγγα διαλύματος των 2 ml περιέχει 25,4 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 20 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φύσιγγα διαλύματος των 3 ml περιέχει 38,1 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 30 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φύσιγγα διαλύματος των 5 ml περιέχει 63,5 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 50 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 10 ml περιέχει 127 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 100 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 20 ml περιέχει 254 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 200 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 25 ml περιέχει 317,5 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 250 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 30 ml περιέχει 381 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 300 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 50 ml περιέχει 635 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 500 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 90 ml περιέχει 1.143 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 900 mg φυλλινικού οξέος.
Κάθε φιαλίδιο διαλύματος των 100 ml περιέχει 1.270 mg φυλλινικού ασβεστίου $5H_2O$, που ισοδυναμεί με 1.000 mg φυλλινικού οξέος.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε ml περιέχει 3,03 mg νατρίου (χλωριούχο νάτριο και υδροξείδιο του νατρίου).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για ένεση / έγχυση
Διαυγές, ελαφρώς κίτρινο έως υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Leucovorin/Pfizer ενδείκνυται

- για την ελάττωση της τοξικότητας και την εξουδετέρωση της δράσης των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, όπως είναι η μεθοτρεξάτη, στην κυτταροτοξική θεραπεία και στην υπερδοσολογία σε ενήλικες και παιδιά. Στην κυτταροτοξική θεραπεία, η διαδικασία αυτή είναι κοινώς γνωστή ως "Διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο",

- σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη στην κυτταροτοξική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια (IV) και ενδομυϊκή χορήγηση μόνο. Στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης, δε θα πρέπει να ενίονται περισσότερα από 160 mg φυλλινικού ασβεστίου ανά λεπτό λόγω της περιεκτικότητας του διαλύματος σε ασβέστιο.

Για ενδοφλέβια έγχυση, το φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να αραιωθεί με 0,9% διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή με 5% διάλυμα γλυκόζης πριν τη χρήση. Ανατρέξτε επίσης στις παραγράφους 6.3 και 6.6.

Διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη
Επειδή το δοσολογικό σχήμα διάσωσης με φυλλινικό ασβέστιο εξαρτάται πολύ από τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης της ενδιάμεσης ή υψηλής δόσης- μεθοτρεξάτης, το πρωτόκολλο της μεθοτρεξάτης θα καθορίσει το δοσολογικό σχήμα της διάσωσης με φυλλινικό ασβέστιο. Ως εκ τούτου, είναι καλύτερο να ανατρέξετε στο πρωτόκολλο της ενδιάμεσης ή υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης φυλλινικού ασβεστίου.

Οι παρακάτω οδηγίες μπορούν να χρησιμεύσουν ως ένδειξη των δοσολογικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες, στους ηλικιωμένους και στα παιδιά:

Η διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο θα πρέπει να διενεργηθεί με παρεντερική χορήγηση σε ασθενείς με σύνδρομα δυσαπορρόφησης ή άλλες γαστρεντερικές διαταραχές όπου η εντερική απορρόφηση δεν διασφαλίζεται. Δοσολογίες άνω των 25-50 mg θα πρέπει να χορηγούνται παρεντερικά καθώς υπάρχει όριο κορεσμού στην εντερική απορρόφηση του φυλλινικού ασβεστίου.

Η διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο είναι απαραίτητη όταν χορηγείται μεθοτρεξάτη σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 500 mg/m^2 επιφάνειας σώματος και θα πρέπει να εξετάζεται με δόσεις των 100 mg – 500 mg/m^2 επιφάνειας σώματος.

Η δοσολογία και η διάρκεια της διάσωσης με φυλλινικό ασβέστιο εξαρτώνται πρωταρχικά από τον τύπο και τη δοσολογία της θεραπείας με μεθοτρεξάτη, την εμφάνιση συμπτωμάτων τοξικότητας και την ατομική δυνατότητα απέκκρισης της μεθοτρεξάτης. Ως κανόνας, η πρώτη δόση φυλλινικού ασβεστίου είναι 15 mg (6 – 12 mg/m²) που χορηγούνται 12–24 ώρες (σε 24 ώρες το αργότερο) μετά την έναρξη της έγχυσης μεθοτρεξάτης. Η ίδια δόση δίνεται κάθε 6 ώρες για περίοδο 72 ωρών. Μετά από αρκετές παρεντερικές δόσεις η θεραπεία μπορεί να αντικατασταθεί με την από του στόματος μορφή.

Επιπρόσθετα της χορήγησης φυλλινικού ασβεστίου, τα μέτρα για την εξασφάλιση της ταχείας απέκκρισης της μεθοτρεξάτης (διατήρηση υψηλής αποβολής ούρων και αλκαλοποίηση των ούρων), αποτελούν αναπόσπαστα τμήματα της θεραπείας διάσωσης με φυλλινικό ασβέστιο. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με καθημερινές μετρήσεις της κρεατινίνης του ορού.

Σαρανταοκτώ ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης μεθοτρεξάτης, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης. Αν τα επίπεδα της υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης είναι >0,5 μmol/l, οι δόσεις φυλλινικού ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζονται με βάση τον παρακάτω πίνακα:

Επίπεδα υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης στο αίμα 48 ώρες μετά την έναρξη χορήγησης μεθοτρεξάτης:	Επιπλέον φυλλινικό ασβέστιο που πρέπει να χορηγείται κάθε 6 ώρες για 48 ώρες ή μέχρι τα επίπεδα μεθοτρεξάτης να μειωθούν κάτω από 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

Σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη στην κυτταροτοξική θεραπεία

Χρησιμοποιούνται διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και διαφορετικές δοσολογίες, χωρίς κάποια δοσολογία να έχει αποδειχθεί ιδανική.
Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες και ηλικιωμένους στη θεραπεία του προχωρημένου ή του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου και αναφέρονται ως παράδειγμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση των συνδυασμών αυτών σε παιδιά:

Διμηνιαίο δοσολογικό σχήμα: Φυλλινικό ασβέστιο 200 mg/m^2 χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση για πάνω από δύο ώρες, ακολουθούμενο από bolus ενδοφλέβια ένεση 5-FU 400 mg/m^2 και 22ωρη έγχυση 5-FU (600 mg/m^2) επί 2 συνεχόμενες ημέρες, κάθε 2 εβδομάδες τις ημέρες 1 και 2.

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα: Φυλλινικό ασβέστιο 20 mg/m^2 χορηγούμενο με bolus ενδοφλέβια ένεση ή 200 έως 500 mg/m^2 ως ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο 2 ωρών συν 500 mg/m^2 5-φθοριοουρακίλης χορηγούμενα ως bolus ενδοφλέβια ένεση στο μέσον ή στο τέλος της έγχυσης φυλλινικού ασβεστίου.

Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα: Φυλλινικό ασβέστιο 20 mg/m^2 χορηγούμενο με ενδοφλέβια ένεση ή 200 έως 500 mg/m^2 χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο 2 ωρών άμεσα ακολουθούμενη από bolus ενδοφλέβια ένεση 425 ή 370 mg/m^2 5-φθοριοουρακίλης για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

Για τη συνδυασμένη θεραπεία με 5-φθοριοουρακίλη, τροποποίηση της δοσολογίας της 5-φθοριοουρακίλης και του διαστήματος άνευ θεραπείας μπορεί να απαιτείται αναλόγως της κατάστασης του ασθενούς, της κλινικής ανταπόκρισης και της δοσοεξαρτώμενης τοξικότητας όπως αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών της 5-φθοριοουρακίλης. Δεν απαιτείται μείωση στη δοσολογία του φυλλινικού ασβεστίου.

Ο αριθμός των κύκλων χορήγησης εναπόκειται στην κρίση του κλινικού γιατρού.

Αντίδοτο για τους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος τριμετρεξάτη, τριμεθοπρίμη και πυριμεθαμίνη:

Τοξικότητα τριμετρεξάτης:
- Πρόληψη: Θα πρέπει να χορηγείται φυλλινικό ασβέστιο καθημερινά κατά τη διάρκεια της αγωγής με τριμετρεξάτη καθώς και για 72 ώρες μετά από την τελευταία δόση τριμετρεξάτης. Το φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να χορηγηθεί είτε από την ενδοφλέβια οδό σε δόσεις των 20 mg/m² για 5 έως 10 λεπτά κάθε 6 ώρες και για συνολική ημερήσια δόση 80 mg/m², είτε από το στόμα με τέσσερις δόσεις των 20 mg/m^2 χορηγούμενες σε ίσα χρονικά διαστήματα. Οι ημερήσιες δόσεις φυλλινικού ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την αιματολογική τοξικότητα της τριμετρεξάτης.
- Υπερδοσολογία (δυνατόν να συμβεί με δόσεις τριμετρεξάτης μεγαλύτερες από 90 mg/m^2 χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου): μετά από τη διακοπή της τριμετρεξάτης, ενδοφλέβια χορήγηση 40 mg/m^2 φυλλινικού ασβεστίου κάθε 6 ώρες επί 3 ημέρες.

Τοξικότητα τριμεθοπρίμης:
- Μετά από τη διακοπή της τριμεθοπρίμης, χορήγηση 3-10 mg/ημέρα φυλλινικού ασβεστίου ώσπου οι τιμές των εξετάσεων αίματος επανέρθουν στα κανονικά επίπεδα.

Τοξικότητα πυριμεθαμίνης:
- Σε περίπτωση υψηλής δόσης πυριμεθαμίνης ή παρατεταμένης αγωγής με χαμηλές δόσεις, θα πρέπει ταυτόχρονα να χορηγούνται 5 έως 50 mg/ημέρα φυλλινικού ασβεστίου, με βάση τα αποτελέσματα των τιμών του περιφερικού αίματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κακοήθης αναιμία ή άλλες μεγαλοβλαστικές αναιμίες λόγω έλλειψης της βιταμίνης B_{12}.

Σχετικά με τη χρήση φυλλινικού ασβεστίου με μεθοτρεξάτη ή 5-φθοριοουρακίλη κατά την κύηση και γαλουχία, βλ. παράγραφο 4.6, και τις περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη και 5-φθοριοουρακίλη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το φυλλινικό ασβέστιο θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση και δεν πρέπει να χορηγείται ενδορραχιαίως. Έχει αναφερθεί περίπτωση θανάτου όταν μετά από ενδορραχιαία υπερδοσολογία μεθοτρεξάτης χορηγήθηκε ενδορραχιαία ένεση φυλλινικού οξέος.

Γενικά
Το φυλλινικό ασβέστιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με τη μεθοτρεξάτη ή 5-φθοριοουρακίλη μόνο υπό την άμεση επίβλεψη κλινικού γιατρού με εμπειρία στη χρήση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων για αντικαρκινική θεραπεία.

Η αγωγή με φυλλινικό ασβέστιο ενδέχεται να συγκαλύψει την ύπαρξη κακοήθους αναιμίας ή άλλων μορφών αναιμίας που οφείλονται στην έλλειψη της βιταμίνης B_{12}.

Πολλά κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα – άμεσοι ή έμμεσοι αναστολείς της σύνθεσης DNA – προκαλούν μακροκυττάρωση (υδροξυκαρβαμίδιο, κυταραβίνη, μερκαπτοπουρίνη, θειογουανίνη). Η μακροκυττάρωση αυτού του είδους δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με φυλλινικό οξύ.

Σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη και σουξιμίδια υπάρχει κίνδυνος αύξησης της συχνότητας των κρίσεων λόγω της μείωσης της συγκέντρωσης στο πλάσμα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση, πιθανώς η παρακολούθηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα και, αν χρειάζεται, η προσαρμογή της δόσης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου κατά τη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου και μετά από τη διακοπή (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις).

Φυλλινικό ασβέστιο/5-φθοριοουρακίλη
Το φυλλινικό ασβέστιο ενδέχεται να ενισχύσει τον κίνδυνο τοξικότητας της 5-φθοριοουρακίλης, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι η λευκοπενία, η βλεννογονίτιδα, η στοματίτιδα και/ή η διάρροια, οι οποίες μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες. Όταν χρησιμοποιείται συνδυασμένη αγωγή με 5-φθοριοουρακίλη και φυλλινικό ασβέστιο, θα πρέπει η δοσολογία της 5-φθοριοουρακίλης να ελαττώνεται περισσότερο, στις περιπτώσεις που παρουσιαστεί τοξικότητα, από ότι όταν η 5-φθοριοουρακίλη χρησιμοποιείται μόνη της.

Δεν θα πρέπει να ξεκινά συνδυασμένη θεραπεία 5-φθοριοουρακίλης και φυλλινικού ασβεστίου ούτε και να συνεχίζεται σε ασθενείς με συμπτώματα γαστρεντερικής τοξικότητας, άσχετα με τη σοβαρότητά τους, μέχρις ότου όλα αυτά τα συμπτώματα εξαφανιστούν εντελώς.

Επειδή η διάρροια μπορεί να αποτελέσει ένδειξη γαστρεντερικής τοξικότητας, οι ασθενείς με διάρροια πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μέχρις ότου τα συμπτώματα εξαφανιστούν εντελώς, καθώς μπορεί να παρουσιαστεί ραγδαία κλινική επιδείνωση που οδηγεί στο θάνατο. Εάν παρουσιαστεί διάρροια και/ή στοματίτιδα, συνιστάται η μείωση της δόσης της 5-FU έως ότου τα συμπτώματα να εξαφανιστούν πλήρως. Ιδιαίτερα ηλικιωμένοι και ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση λόγω της νόσου τους είναι επιρρεπείς σε τέτοιου είδους τοξικές επιδράσεις. Επομένως, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη φροντίδα στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς καθώς και στους ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε προκαταρκτική ακτινοθεραπεία, συνιστάται η έναρξη με μειωμένη δόση της 5-φθοριοουρακίλης.

Το φυλλινικό ασβέστιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται με την 5-φθοριοουρακίλη μέσα στην ίδια ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση.

Τα επίπεδα του ασβεστίου θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία 5-φθοριοουρακίλης/φυλλινικού ασβεστίου και θα πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα ασβεστίου εάν τα επίπεδα του ασβεστίου είναι χαμηλά.

Φυλλινικό ασβέστιο/μεθοτρεξάτη
Για ειδικές λεπτομέρειες όσον αφορά στην ελάττωση της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της μεθοτρεξάτης.

Το φυλλινικό ασβέστιο δεν επιδρά στην μη-αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης όπως στη νεφροτοξικότητα που προκύπτει από την εναπόθεση μεθοτρεξάτης και/ή μεταβολιτών στους νεφρούς. Ασθενείς με καθυστερημένη πρώιμη απέκκριση της μεθοτρεξάτης πιθανόν να εμφανίσουν αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια και όλα τα τοξικά φαινόμενα που σχετίζονται με τη μεθοτρεξάτη (παρακαλώ ανατρέξτε στην ΠΧΠ της μεθοτρεξάτης). Η παρουσία προ-υπάρχουσας ή επαγόμενης από τη μεθοτρεξάτη νεφρικής ανεπάρκειας σχετίζεται δυνητικά με την καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης και μπορεί να επιτείνει την ανάγκη για υψηλότερες δόσεις ή παρατεταμένη χρήση φυλλινικού ασβεστίου.

Πρέπει να αποφεύγονται υπερβολικές δόσεις φυλλινικού ασβεστίου μια και αυτό μπορεί να βλάψει την αντινεοπλασματική δράση της μεθοτρεξάτης, ειδικά σε όγκους του ΚΝΣ όπου το φυλλινικό ασβέστιο συσσωρεύεται μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις.

Η ανθεκτικότητα στη μεθοτρεξάτη ως αποτέλεσμα μειωμένης μετακίνησης μέσω της κυτταρικής μεμβράνης υποδεικνύει επίσης ανθεκτικότητα στη διάσωση με φυλλινικό οξύ καθώς και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα μεταφοράς.

Η ακούσια υπερδοσολογία με κάποιον από τους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος όπως η μεθοτρεξάτη, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως επείγον περιστατικό. Όσο το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης έως τη διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο αυξάνεται, η αποτελεσματικότητα του φυλλινικού ασβεστίου στην εξουδετέρωση της τοξικότητας μειώνεται.

Η πιθανότητα να λαμβάνει ο ασθενής άλλα φάρμακα, τα οποία αλληλεπιδρούν με τη μεθοτρεξάτη (π.χ. φάρμακα που ενδέχεται να παρεμβάλλονται στην αποβολή της μεθοτρεξάτης ή στη σύνδεση με τη λευκωματίνη του ορού), θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη όταν παρατηρούνται παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα ή κλινικές τοξικές επιδράσεις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,03 mg (0,13mmol) νατρίου ανά ml διαλύματος που ισοδυναμεί με 1,5% (για ένα φιαλίδιο των 10 ml) ή 15% (για ένα φιαλίδιο των 100 ml) της συνιστώμενης από τον WHO μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα ελεγχόμενης πρόσληψης νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν το φυλλινικό ασβέστιο δίνεται σε συνδυασμό με ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος (π.χ. κοτριμοξαζόλη, πυριμεθαμίνη) η δραστικότητα του ανταγωνιστή φυλλικού οξέος μπορεί είτε να μειωθεί ή να εξουδετερωθεί τελείως.

Το φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να περιορίσει τη δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων: φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, φαινυτοΐνη και σουξιμίδια και μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων (μπορεί να παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων στο πλάσμα των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που προκαλούν επαγωγή ηπατικών ενζύμων λόγω αύξησης του ηπατικού μεταβολισμού καθώς τα φυλλικά είναι ένας από τους συμπαράγοντες) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου και 5-φθοριοουρακίλης έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα της 5-φθοριοουρακίλης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη
Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά-ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να διενεργήθηκαν σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες που θηλάζουν. Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με φυλλινικό ασβέστιο σε ζώα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το φυλλικό οξύ έχει επιβλαβείς επιδράσεις εάν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να χορηγείται μόνο σύμφωνα με τις ενδείξεις της, όπου τα οφέλη από το φάρμακο για τη μητέρα θα πρέπει να υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Αν εφαρμοσθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή άλλους ανταγωνιστές φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού, δεν υπάρχουν περιορισμοί ως προς τη χρήση φυλλινικού ασβεστίου για τον περιορισμό της τοξικότητας ή τον ανταγωνισμό των δράσεων της μεθοτρεξάτης ή των ανταγωνιστών.

Εν γένει η 5-φθοριοουρακίλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού. Αυτό ισχύει επίσης και για τη συνδυασμένη χρήση φυλλινικού ασβεστίου με 5-φθοριοουρακίλη.

Παρακαλώ ανατρέξτε επίσης στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη, άλλους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος και 5-φθοριοουρακίλη.

Θηλασμός
Δεν είναι γνωστό εάν το φυλλινικό ασβέστιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Το φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού όταν θεωρηθεί αναγκαίο σύμφωνα με τις θεραπευτικές ενδείξεις.

Γονιμότητα
Η λευκοβορίνη (φυλλινικό οξύ) είναι ένα ενδιάμεσο προϊόν στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος και εμφανίζεται φυσικά στο σώμα. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το φυλλινικό ασβέστιο επιδρά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:
Πολύ συχνές (≥1/10)
Συχνές (≥1/100 έως <1/10)
Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)
Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)
Πολύ σπάνιες (<1/10.000)
Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Leucovorin/Pfizer

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	**Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)**	**Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1000)**	**Πολύ σπάνιες (<1/10.000)**	**Μη γνωστές (δεν μπορούν να**

				εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτοειδών/αναφυλακτικών αντιδράσεων και κνίδωσης	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία, διέγερση και κατάθλιψη μετά από υψηλές δόσεις.		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Αύξηση της συχνότητας των κρίσεων σε επιληπτικούς ασθενείς (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 (Αλληλεπιδράσεις)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος μετά από υψηλές δόσεις.		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης (TEN)*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Έχει παρατηρηθεί πυρετός μετά τη χορήγηση λευκοβορίνης ως ενέσιμο διάλυμα			

*Έχουν αναφερθεί μερικά θανατηφόρα περιστατικά, σε ασθενείς που λάμβαναν λευκοβορίνη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες γνωστούς για τη συσχέτισή τους με αυτές τις διαταραχές. Ένας συμβάλλων ρόλος της λευκοβορίνης σε αυτές τις εμφανίσεις των SJS/TEN δεν μπορεί να αποκλειστεί.

<u>Συνδυασμένη θεραπεία με 5-φθοριοουρακίλη</u>
Εν γένει, τα χαρακτηριστικά ασφάλειας εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα που εφαρμόζεται για την 5-φθοριοουρακίλη λόγω της ενίσχυσης της τοξικότητας που προκαλείται από την 5-φθοριοουρακίλη.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	**Πολύ συχνές (≥1/10)**	**Συχνές (≥1/100 έως <1/10)**	**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Υπεραμμωνιαιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Παλαμο-Πελματιαία Ερυθροδυσαισθησία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Βλεννογονιδίτιδα, συμπεριλαμβανομένων στοματίτιδας και χειλίτιδας. Έχουν σημειωθεί θανατηφόρα περιστατικά ως αποτέλεσμα της βλεννογονιδίτιδας.		

Έχουν σημειωθεί θανατηφόρα περιστατικά ως αποτέλεσμα της γαστρεντερικής τοξικότητας (κυρίως βλεννογονίτιδα και διάρροια) και της μυελοκαταστολής. Στους ασθενείς με διάρροια, μπορεί να συμβεί ταχεία κλινική επιδείνωση που οδηγεί σε θάνατο.

Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	**Πολύ συχνές (≥1/10)**
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία και έμετος, διάρροια

Καμία ενίσχυση των άλλων τοξικών δράσεων που προκαλούνται από την 5-φθοριοουρακίλη (π.χ. νευροτοξικότητα).

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα:

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	**Πολύ συχνές (≥1/10)**
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια με υψηλότερους βαθμούς τοξικότητας, και αφυδάτωση, που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο για θεραπεία ή ακόμη και σε θάνατο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της

υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:
Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί επακόλουθα σε ασθενείς που έλαβαν σημαντικά περισσότερο φυλλινικό ασβέστιο από τη συνιστώμενη δοσολογία. Ωστόσο, οι υπερβολικές ποσότητες φυλλινικού ασβεστίου ενδέχεται να εξουδετερώσουν τη χημειοθεραπευτική δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος.

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας του συνδυασμού 5-φθοριοουρακίλης και φυλλινικού ασβεστίου, θα πρέπει να ακολουθηθούν οι οδηγίες για την υπερδοσολογία της 5-FU.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπεύτική κατηγορία: Αποτοξινωτικοί παράγοντες για την αντινεοπλασματική θεραπεία, κωδικός ATC: V03AF03

Μηχανισμός δράσης
Το φυλλινικό ασβέστιο είναι το άλας ασβεστίου του 5-φορμυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος. Αποτελεί ενεργό μεταβολίτη του φυλλινικού οξέος και απαραίτητο συνένζυμο για τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων κατά την κυτταροτοξική θεραπεία.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Το φυλλινικό ασβέστιο χρησιμοποιείται συχνά για τον περιορισμό της τοξικότητας και τη μείωση της δράσης των ανταγωνιστών φυλλικού οξέος, όπως η μεθοτρεξάτη. Το φυλλινικό ασβέστιο και οι ανταγωνιστές του φυλλικού χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα μεταφοράς μέσω κυτταρικής μεμβράνης και ανταγωνίζονται για τη μεταφορά μέσα στα κύτταρα, ενισχύοντας την εκροή του ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος. Προστατεύει επίσης τα κύτταρα από τις επιδράσεις των ανταγωνιστών φυλλικού οξέος μέσω αναπλήρωσηςτου αποθέματος φυλλικού οξέος. Το φυλλινικό ασβέστιο χρησιμεύει ως προ-αναγωγική πηγή Η4 φυλλικού. Ως εκ τούτου, μπορεί να παρακάμψει τον αποκλεισμό από τους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος και δρα ως μια πηγή για τις διάφορες συν-ενζυμικές μορφές του φυλλικού οξέος.

Το φυλλινικό ασβέστιο χρησιμοποιείται επίσης συχνά στη βιοχημική ρύθμιση της φθοριοπυριδίνης (5-FU) για να ενισχύσει την κυτταροτοξική δραστηριότητα. Η 5-FU αναστέλλει τη θυμιδιλική συνθετάση (TS), ένα ένζυμο κλειδί που υπεισέρχεται στη βιοσύνθεση της πυριμιδίνης και το φυλλινικό ασβέστιο ενισχύει την αναστολή της TS αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια αποθέματα φυλλικού, σταθεροποιώντας έτσι το σύμπλεγμα 5FU-TS και αυξάνοντας τη δραστηριότητα.

Τέλος, το φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως για την πρόληψη και τη θεραπεία της ανεπάρκειας φυλλικού όταν αυτή δε μπορεί να προληφθεί ή να διορθωθεί με χορήγηση φυλλικού οξέος από το στόμα. Αυτό μπορεί να γίνει κατά την ολική παρεντερική διατροφή και τις σοβαρές διαταραχές δυσαπορρόφησης. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας λόγω ανεπάρκειας φυλλικού οξέος, όταν η από του στόματος χορήγηση δεν είναι δυνατόν να εφαρμοστεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση του υδατικού διαλύματος, η συστηματική διαθεσιμότητα είναι συγκρίσιμη μιας ενδοφλέβιας χορήγησης. Ωστόσο, επιτυγχάνονται χαμηλότερα μέγιστα επίπεδα στον ορό (C_{max}).

Κατανομή
Είναι άγνωστος ο όγκος κατανομής του φυλλινικού οξέος.

Βιομετασχηματισμός
Το φυλλινικό ασβέστιο είναι ένα ρακεμικό μείγμα όπου η L-μορφή (L-5-φορμυλ-τετραυδροφυλλικό, L-5-φορμυλ-THF), είναι το ενεργό εναντιομερές.

Το κύριο μεταβολικό προϊόν του φυλλινικού οξέος είναι το 5-μεθυλ-τετραϋδροφυλλικό οξύ (5-μεθυλ-THF) το οποίο κατά κύριο λόγο παράγεται στο ήπαρ και στο εντερικό βλεννογόνο.

Τα μέγιστα επίπεδα ορού της μητρικής ουσίας (D/L-5-φορμυλ-τετραϋδροφυλλικό οξύ, φυλλινικό οξύ) επιτυγχάνονται 10 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η AUC για το L-5-φορμυλο-THF και 5-μεθυλ-THF ήταν 28,4±3,5 mg.min/l και 129±112 mg.min/l μετά από δόση 25 mg. Το ανενεργό D-ισομερές υπάρχει σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από το L-5-φορμυλο-τετραϋδροφυλλικό.

Αποβολή
Ο χρόνος ημιζωήςαποβολής είναι 32–35 λεπτά για την ενεργό L-μορφή και 352–485 λεπτά για την ανενεργό D-μορφή, αντίστοιχα.

Ο συνολικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής των ενεργών μεταβολιτών είναι περίπου 6 ώρες (μετά από ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση).

Απέκκριση
80 - 90 % με τα ούρα (ανενεργοί μεταβολίτες 5- και 10-φορμυλ-τετραϋδροφυλλικού), 5 - 8 % με τα κόπρανα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν άλλα προκλινικά δεδομένα που να θεωρούνται σχετικά με την κλινική ασφάλεια εκτός από αυτά που περιλαμβάνονται σε άλλα κεφάλαια της ΠΧΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Έχουν αναφερθεί ασυμβατότητες μεταξύ των ενεσίμων μορφών του φυλλινικού ασβεστίου και των ενεσίμων μορφών της δροπεριδόλης, της φθοριοουρακίλης, της φωσκαρνέτης και της μεθοτρεξάτης.

Δροπεριδόλη
1. Δροπεριδόλη 1,25 mg/0,5 ml με φυλλινικό ασβέστιο 5 mg/0,5 ml, άμεση καθίζηση σε άμεση ανάμιξη σε σύριγγα για 5 λεπτά στους 25°C ακολουθούμενη από φυγοκέντρηση επί 8 λεπτά.

2. Δροπεριδόλη 2,5 mg/0,5 ml με φυλλινικό ασβέστιο 10 mg/0,5 ml, άμεση καθίζηση όταν τα φάρμακα ενέθηκανδιαδοχικά σε φλεβοκαθετήρα- Y χωρίς έκπλυσητου σκέλους του Y-side ανάμεσα στις ενέσεις.

Φθοριοουρακίλη
Το φυλλινικό ασβέστιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια έγχυση μαζί με την 5-φθοριοουρακίλη γιατί μπορεί να σχηματιστεί ίζημα. φθοριοουρακίλης 50 mg/ml με φυλλινικό ασβέστιο 20 mg/ml, με ή χωρίς 5% δεξτρόζη στο νερό, έχει αποδειχθεί ότι είναι ασύμβατα όταν αναμειχθούν σε διαφορετικές ποσότητες και φυλαχτούν στους 4° C, 23° C ή 32° C σε περιέκτες από πολυβινυλοχλωρίδιο.

Φωσκαρνέτη
Φωσκαρνέτη 24 mg/ml με φυλλινικό ασβέστιο 20 mg/ml, έχει αναφερθεί ο σχηματισμός θολού κίτρινου διαλύματος.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγες, γυαλί τύπου I, καφέ χρώματος και
Φιαλίδια, γυαλί τύπου I, καφέ χρώματος, με ελαστικό πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο και πτυσσόμενο κάλυμμα αλουμινίου με αποσπώμενο πλαστικό πώμα.

Φύσιγγες με 1, 2, 3 ή 5 ml
Συσκευασίες 1 φύσιγγας, 5 φυσίγγων και 10 φυσίγγων για όλους τους όγκους πλήρωσης

Φιαλίδια με 10, 20, 25, 30, 50, 90 ή 100 ml
Συσκευασίες 1 φιαλιδίου, 5 φιαλιδίων και 10 φιαλιδίων για όλους τους όγκους πλήρωσης

Συσκευασία δείγματος:
Συσκευασία με 1 φύσιγγα με 1 ml

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, το φυλλινικό ασβέστιο θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά. Το διάλυμα για την ένεση ή την έγχυση θα πρέπει να είναι διαυγές και κιτρινωπό. Εάν είναι θολό στην όψη ή διαπιστωθεί η ύπαρξη σωματιδίων, το διάλυμα θα πρέπει να απορριφθεί. Το διάλυμα φυλλινικού ασβεστίου για ένεση ή έγχυση προορίζεται για μία μεμονωμένη χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,
Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Νέο Ψυχικό, Αθήνα
Τηλ. 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ενέσιμο διάλυμα 100 mg/10 ml: 46352/18-9-2009
Ενέσιμο διάλυμα 200 mg/20 ml: 46351/18-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Οκτωβρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:18 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2019