

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Leucovorin/Pfizer

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### Leucovorin/Pfizer

Ενέσιμο διάλυμα 100 mg/10 ml & 200 mg/20 ml

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα 30 mg/vial

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ενέσιμο διάλυμα 100 mg/10 ml: Κάθε φιαλίδιο διαλύματος 10ml περιέχει 10mg/ml φυλλινικού οξέος ως φυλλινικό ασβέστιο.>

Ενέσιμο διάλυμα 200 mg/20 ml: Κάθε φιαλίδιο διαλύματος 20 ml περιέχει 10 mg/ml φυλλινικού οξέος ως φυλλινικό ασβέστιο.

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα 30 mg/vial: Κάθε φιαλίδιο σκόνης περιέχει 30mg φυλλινικού οξέος ως φυλλινικό ασβέστιο. Μετά την ανασύσταση, η συγκέντρωση είναι <....mg/ml>.

*Για τα έκδοχα, παρακαλώ ανατρέξτε στο 6.1.*

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο Διάλυμα

Κόνις για Ενέσιμο Διάλυμα

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**(Τα τμήματα που είναι σημειωμένα με [...] δεν εφαρμόζονται στις 3mg/1ml και 5mg/2ml περικτικότητες.)**

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το φυλλινικό ασβέστιο ενδείκνυται:

- για την ελάττωση της τοξικότητας και την εξουδετέρωση της δράσης των ανταγωνιστών του φυλλινικού 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-φθοροουρακίλη στην κυτταροτοξική θεραπεία].

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση μόνο. Στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης, δε θα πρέπει να ενίενται περισσότερα από 160 mg φυλλινικού ασβεστίου ανά λεπτό λόγω της περικτικότητας 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 στα λήμματα 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 σύνδρομο δυσαπορρόφησης ή άλλες γαστρεντερικές διαταραχές όπου δεν διασφαλίζεται η εντερική απορρόφηση. Δοσολογίες άνω των 25-50mg θα πρέπει να δίδονται παρεντερικά καθώς υπάρχει όριο κορεσμού στην εντερική απορρόφηση του φυλλινικού ασβεστίου.

Η διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο είναι απαραίτητη όταν δίδεται μεθοτρεξάτη σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 500mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος και θα πρέπει να εξετάζεται με δόσεις των 100mg-500mg/m<sup>2</sup> 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 ικανότητα απέκκρισης της μεθοτρεξάτης. Ως κανόνας, η πρώτη δόση φυλλινικού ασβεστίου είναι 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>) 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 προς τη χορήγηση 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 <sup>2</sup>
≥1.0 μmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥2.0 μmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

[Σε συνδυασμό με 5-φθοροουρακίλη 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 ορθο-κολικού καρκίνου και αναφέρονται ως παράδειγμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση των συνδυασμών αυτών σε παιδιά:

Δις μηνιαίως δοσολογικό σχήμα: Φυλλινικό ασβέστιο 200 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση

για πάνω από 2 ώρες, ακολουθούμενο από bolus ενδοφλέβια ένεση 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> και 22ωρη έγχυση 5-FU (600 mg/m<sup>2</sup>) επί 2 συνεχόμενες ημέρες, κάθε 2 εβδομάδες τις ημέρες 1 και 2.

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

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

Για τη συνδυασμένη θεραπεία με 5-φθοροουρακίλη, τροποποίηση της δοσολογίας της 5-φθοροουρακίλης 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-φθοροουρακίλης. 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/m<sup>2</sup> για 5 έως 10 λεπτά κάθε 6 ώρες και για συνολική ημερήσια δόση 80 mg/m<sup>2</sup>, είτε από το στόμα με τέσσερις δόσεις των 20 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου): μετά από τη διακοπή της τριμετρεξάτης, χορήγηση IV 40 mg/m<sup>2</sup> 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 στο αίμα να 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

- Γνωστή υπερευαισθησία στο φυλλινικό ασβέστιο, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Κακοήθης αναιμία ή άλλες μορφές αναιμίας λόγω έλλειψης της βιταμίνης B<sub>12</sub>.

Σχετικά με τη χρήση φυλλινικού ασβεστίου με μεθοτρεξάτη [ή 5-φθοροουρακίλη] κατά την κύηση και γαλουχία, ανατρέξτε στο λήμμα 4.6, «Κύηση και Γαλουχία» και στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη [και 5-φθοροουρακίλη].

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το φυλλινικό ασβέστιο θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση και δεν θα 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-φθοροουρακίλη] μόνο υπό την άμεση επίβλεψη κλινικού ιατρού έμπειρου 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<sub>12</sub>.

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 (ανατρέξτε επίσης στο λήμμα 4.5 "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").

##### [Φυλλινικό ασβέστιο/5-φθοροουρακίλη]

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

Δεν θα πρέπει να ξεκινά συνδυασμένη θεραπεία 5-φθοροουρακίλης 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 ή/και στοματίτιδα, συνιστάται η μείωση της δόσης της 5-FU έως ότου τα συμπτώματα να εξαφανιστούν τελείως. Ιδιαίτερα ηλικιωμένοι και ασθενείς με κακή φυσική κατάσταση λόγω της νόσου τους είναι επιρρεπείς σε τέτοιου είδους τοξικές επιδράσεις. Επομένως, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη φροντίδα στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

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

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

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

### Φυλλινικό ασβέστιο/μεθοτρεξάτη

Για ειδικές λεπτομέρειες όσον αφορά στη ελάττωση της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος 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 Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μεθοτρεξάτης). Η παρουσία προ-υπάρχουσας ή επαγόμενης από τη μεθοτρεξάτη νεφρικής ανεπάρκειας σχετίζεται δυναμικά με την καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης και μπορεί να επιτείνει την ανάγκη για μεγαλύτερες 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 αντίσταση στη μεθοτρεξάτη ως αποτέλεσμα μειωμένης μετακίνησης μέσω της κυτταρικής μεμβράνης υποδεικνύει επίσης αντίσταση στη διάσωση με φυλλινικό ασβέστιο καθώς και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα μετακίνησης.

Η ακούσια υπερδοσολογία με κάποιον από τους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος όπως η μεθοτρεξάτη θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σαν 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 το λεύκωμα του ορού), θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη όταν παρατηρούνται παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα ή κλινικές τοξικές επιδράσεις.

#### **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 δραστηριότητα 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 και σουζιμίδια 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) ( ανατρέξτε επίσης στα λήμματα 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου και 5-φθοροουρακίλης έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη δραστηριότητα και την τοξικότητα της 5-φθοροουρακίλης [(ανατρέξτε επίσης στα λήμματα 4.2, 4.4 και 4.8)].

#### **4.6 Κύηση και Γαλουχία**

##### *Κύηση*

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 την κύηση. Κατά τη διάρκεια της κύησης, 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 την κύηση ή τη γαλουχία, 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-φθοροουρακίλη αντενδείκνυται κατά την κύηση και τη γαλουχία. Αυτό ισχύει επίσης και για τη συνδυασμένη χρήση φυλλινικού ασβεστίου με 5-φθοροουρακίλη].

Παρακαλώ ανατρέξτε επίσης στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μεθοτρεξάτη, άλλους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος [και 5-φθοροουρακίλη].

#### *Γαλουχία*

Δεν είναι γνωστό εάν το φυλλινικό ασβέστιο αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Το φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη γαλουχία όταν θεωρηθεί αναγκαίο σύμφωνα με τις θεραπευτικές ενδείξεις.

### **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**

*[Και για τις δύο θεραπευτικές ενδείξεις:]*

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες (<0,01%): αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και της κνίδωσης

Ψυχιατρικές αντιδράσεις

Σπάνιες (0,01-0,1%): αϋπνία, ανησυχία και κατάθλιψη μετά από υψηλές δόσεις

Γαστρεντερικές διαταραχές

Σπάνιες (0,01-0,1%): γαστρεντερικές διαταραχές μετά από υψηλές δόσεις

Νευρολογικές διαταραχές

Σπάνιες (0,01-0,1%): αύξηση της συχνότητας των κρίσεων σε επιληπτικούς (ανατρέξτε επίσης στο λήμμα 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»)

Γενικές διαταραχές και τοπικά φαινόμενα στο σημείο χορήγησης

Μη συχνές (0,1-1%): έχει παρατηρηθεί πυρετός μετά τη χορήγηση φυλλινικού ασβεστίου ως ενέσιμο διάλυμα

[Συνδυασμένη θεραπεία με 5-φθοροουρακίλη:

Εν γένει, το προφίλ ασφάλειας εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα που εφαρμόζεται για την 5-φθοροουρακίλη λόγω της ενίσχυσης της τοξικότητας που προκαλείται από την 5-φθοροουρακίλη:

#### **Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα:**

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές (>10%): έμετος και ναυτία

Γενικές διαταραχές και τοπικά φαινόμενα στο σημείο χορήγησης

Πολύ συχνές (>10%): (οξεία) βλεννογονική τοξικότητα

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

#### **Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα:**

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές (>10%): διάρροια με υψηλότερους βαθμούς τοξικότητας, και αφυδάτωση, που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο για θεραπεία ή ακόμη και σε θάνατο.

#### **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-φθοροουρακίλης και φυλλινικού ασβεστίου, θα πρέπει να ακολουθηθούν οι οδηγίες για την υπερδοσολογία της 5-φθοροουρακίλης.]

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιτοξινικοί παράγοντες για την αντινεοπλασματική θεραπεία; Κωδικός ATC : V03AF03

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.

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 μετακίνησης μέσω κυτταρικής μεμβράνης και ανταγωνίζονται για τη μεταφορά μέσα στα κύτταρα, ενισχύοντας την αποπομπή του ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος. Προστατεύει επίσης τα κύτταρα από τις επιδράσεις των ανταγωνιστών φυλλικού οξέος μέσω πλήρωσης του αποθέματος φυλλικού οξέος. Το φυλλινικό ασβέστιο χρησιμεύει ως προ-αναγωγική πηγή H4 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 θυμιδική συνθετάση (TS), ένα ένζυμο κλειδί που υπεισέρχεται στη βιοσύνθεση της πυριμιδίνης και το φυλλινικό ασβέστιο ενισχύει την αναστολή 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 κακής θρέψης. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας λόγω ανεπάρκειας φυλλικού οξέος, όταν η από το στόμα 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<sub>max</sub>).

#### Μεταβολισμός

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-τετραυδροφυλλικό οξύ (5-μεθυλ-THF) το οποίο κατά κύριο λόγο παράγεται στο ήπαρ και στο εντερικό βλεννογόνο.

#### Κατανομή

Είναι άγνωστος ο όγκος κατανομής του φυλλινικού οξέος.

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

Η AUC για το L-5-φορμυλ-THF και 5-μεθυλ-THF ήταν  $28.4 \pm 3.5$  mg.min/l και  $129 \pm 112$  mg.min/l μετά από δόση 25 mg. Το ανενεργό D-ισομερές υπάρχει σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από το L-5-φορμυλ-τετραυδροφυλλικό.

#### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας αποβολής 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-τετραυδροφυλλικού), 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 Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Το Leucovorin/Pfizer κόνις για ενέσιμο διάλυμα 30 mg/vial περιέχει ως έκδοχο το sodium chloride. Το ενέσιμο διάλυμα Leucovorin/Pfizer περιέχει τα έκδοχα sodium chloride, sodium hydroxide & ενέσιμο ύδωρ.



## 6.2 Ασυμβατότητες

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

### Δροπεριδόλη

1. Δροπεριδόλη 1,25 mg/0,5 ml με 5 mg/0,5 ml: άμεση καθίζηση στην απευθείας πρόσμιξη σε σύριγγα για 5 λεπτά στους 25° C ακολουθούμενη από φυγοκέντριση επί 8 λεπτά.

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

### Φθοροουρακίλη

Το φυλλινικό ασβέστιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια έγχυση μαζί με την 5-φθοροουρακίλη γιατί μπορεί να σχηματιστεί ίζημα. φθοροουρακίλης 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.

### Foscarnet

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

## 6.3. Διάρκεια ζωής

24 μήνες

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα: Θερμοκρασία περιβάλλοντος (15° - 25°C).

Ενέσιμο διάλυμα: Να φυλάσσεται στους 2°C-8°C (εντός ψυγείου) και προστατευμένο από το φως.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα: Κάθε φιαλίδιο των 30 mg/vial είναι συσκευασμένο σε κουτί από χαρτόνι.

Ενέσιμο διάλυμα: Κάθε φιαλίδιο των 10ml (100 mg/10 ml) ή των 20 ml (200 mg/20 ml) είναι συσκευασμένο σε κουτί από χαρτόνι.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

## 6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

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. Το αχρησιμοποίητο υπόλοιπο του διαλύματος θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις διατάξεις των τοπικών κανονισμών.

## 7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Hellas A.E. Λ. Μεσογείων 243, 154 51, Νέο Ψυχικό, Αθήνα, τηλ. 210 6785800

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Σκόνη για ενέσιμο διάλυμα 30mg/vial: 46355/18-9-2009

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

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

27.10.1999 / 18-9-2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

07/2010