

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ (SmPC)

Isovorin®

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ:

ISOVORIN®

Ενέσιμο διάλυμα 25 mg/2.5 ml vial, 50 mg/5 ml vial & 175 mg/17,5 ml vial

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:

Κάθε φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος περιέχει Levofolinate Calcium που αντιστοιχεί σε levofolinic acid: 25 mg/2,5 ml vial, 50 mg/5 ml vial & 175 mg/17,5 ml vial.

Για τα έκδοχα, παρακαλώ ανατρέξτε στο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το λεβοφυλλινικό ασβέστιο 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 λεβοφυλλινικό 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 περιεκτικότητας του διαλύματος σε ασβέστιο.

Για ενδοφλέβια έγχυση, το λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη:

Επειδή το δοσολογικό σχήμα διάσωσης με λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο. Ως εκ τούτου, είναι καλύτερο να ανατρέξετε στο πρωτόκολλο της ενδιάμεσης ή υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης λεβοφυλλινικού ασβεστίου.

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

Η διάσωση με λεβοφυλλινικό 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 12,5-25mg θα πρέπει να δίδονται παρεντερικά καθώς υπάρχει όριο κορεσμού στην εντερική απορρόφηση του λεβοφυλλινικού ασβεστίου.

Η διάσωση με λεβοφυλλινικό ασβέστιο είναι απαραίτητη όταν δίδεται μεθοτρεξάτη σε δόσεις που υπερβαίνουν

τα 500mg/m² επιφάνειας σώματος και θα πρέπει να εξετάζεται με δόσεις των 50mg-250mg/m² επιφάνειας σώματος.

Η δοσολογία και η διάρκεια της διάσωσης με λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικού ασβεστίου είναι 7,5 mg (3-6 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 προς τη χορήγηση λεβοφυλλινικού 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 λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικού ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζονται με βάση τον παρακάτω πίνακα:

Επίπεδα υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης στο αίμα 48 ώρες μετά την έναρξη χορήγησης μεθοτρεξάτης:	Επιπλέον λεβοφυλλινικό 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	7,5 mg/m ²
≥1.0 μmol/l	50 mg/m ²
≥2.0 μmol/l	100 mg/m ²

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: Λεβοφυλλινικό ασβέστιο 100 mg/m² χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση για πάνω από 2 ώρες, ακολουθούμενο από bolus ενδοφλέβια ένεση 5-FU 400 mg/m² και 22ωρη έγχυση 5-FU (600 mg/m²) επί 2 συνεχόμενες ημέρες, κάθε 2 εβδομάδες τις ημέρες 1 και 2.

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα: Λεβοφυλλινικό ασβέστιο 10 mg/m² χορηγούμενο με bolus ενδοφλέβια ένεση ή 100 έως 250 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο μεγαλύτερη των 2 ωρών συν 500 mg/m² 5-φθοροουρακίλης χορηγούμενα με ενδοφλέβια ένεση στο μέσον ή στο τέλος της έγχυσης λεβοφυλλινικού ασβεστίου.

Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα: Λεβοφυλλινικό ασβέστιο 10 mg/m² χορηγούμενο με ενδοφλέβια ένεση ή 100 έως 250 mg/m² χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση για περίοδο 2 ωρών άμεσα ακολουθούμενη από bolus ενδοφλέβια ένεση 425 ή 370 mg/m² 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 δόσοεξαρτώμενης 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο καθημερινά κατά τη διάρκεια της αγωγής με τριμετρεξάτη καθώς και για 72 ώρες μετά από την τελευταία δόση τριμετρεξάτης. Το λεβοφυλλινικό ασβέστιο μπορεί να χορηγηθεί είτε από την ενδοφλέβια οδό σε δόσεις των 10 mg/m² για 5 έως 10 λεπτά κάθε 6 ώρες και για συνολική ημερήσια δόση 40 mg/m², είτε από το στόμα με τέσσερις δόσεις των 10 mg/m² χορηγούμενες σε ίσα χρονικά διαστήματα. Οι ημερήσιες δόσεις λεβοφυλλινικού ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με την αιματολογική τοξικότητα της τριμετρεξάτης.
- Υπερδοσολογία (δυνατόν να συμβεί με δόσεις τριμετρεξάτης μεγαλύτερες από 90 mg/m² χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση λεβοφυλλινικού ασβεστίου): μετά από τη διακοπή της τριμετρεξάτης, χορήγηση IV 20 mg/m² λεβοφυλλινικού ασβεστίου κάθε 6 ώρες επί 3 ημέρες.

Τοξικότητα τριμεθοπρίμης:

- Μετά από τη διακοπή της τριμεθοπρίμης, χορήγηση 1,5-5 mg/ ημέρα λεβοφυλλινικού 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 2,5 έως 25 mg/ημέρα λεβοφυλλινικού ασβεστίου, με βάση τα αποτελέσματα των τιμών του περιφερικού αίματος.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στο λεβοφυλλινικό ασβέστιο, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Κακοήθης αναιμία ή άλλες μορφές αναιμίας λόγω έλλειψης της βιταμίνης B₁₂.

Σχετικά με τη χρήση λεβοφυλλινικού 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 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο ενδέχεται να συγκαλύψει την ύπαρξη κακοήθους αναιμίας ή άλλων μορφών αναιμίας που οφείλονται στην έλλειψη της βιταμίνης B₁₂.

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 λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικού ασβεστίου και μετά από τη διακοπή (ανατρέξτε επίσης στο λήμμα 4.5 "Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης").

Λεβοφυλλινικό ασβέστιο/5-φθοροουρακίλη

Το λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικού 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 λεβοφυλλινικό 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/λεβοφυλλινικό ασβέστιο και θα πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα ασβεστίου εάν τα επίπεδα του ασβεστίου είναι χαμηλά.

Λεβοφυλλινικό ασβέστιο/μεθοτρεξάτη

Για ειδικές λεπτομέρειες όσον αφορά στη ελάττωση της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης, ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος της μεθοτρεξάτης.

Το λεβοφυλλινικό 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 δυνητικά με την καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης και μπορεί να επιτείνει την ανάγκη για μεγαλύτερες δόσεις ή παρατεταμένη χρήση λεβοφυλλινικού ασβεστίου.

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

Η αντίσταση στη μεθοτρεξάτη ως αποτέλεσμα μειωμένης μετακίνησης μέσω της κυτταρικής μεμβράνης υποδεικνύει επίσης αντίσταση στη διάσωση με λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο αυξάνεται, η αποτελεσματικότητα του λεβοφυλλινικού 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 φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν το λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο μπορεί να περιορίσει τη δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων: φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη 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) (ανατρέξτε επίσης στα λήμματα 4.4 και 4.8).

Η ταυτόχρονη χορήγηση λεβοφυλλινικού 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 έμβryo. Αν εφαρμοσθεί θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή άλλους ανταγωνιστές φυλλικού οξέος κατά την κύηση ή τη γαλουχία, δεν υπάρχουν περιορισμοί ως προς τη χρήση λεβοφυλλινικού 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 λεβοφυλλινικού 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Το λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικό ασβέστιο από τη συνιστώμενη δοσολογία. Ωστόσο, οι υπερβολικές ποσότητες λεβοφυλλινικού ασβεστίου ενδέχεται να εξουδετερώσουν τη χημειοθεραπευτική δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος.

Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας του συνδυασμού 5-φθοροουρακίλης και λεβοφυλλινικού 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 : V03AF04.

Levoleucovorin Calcium (Levoleucovorin Calcium): $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$

Levoleucovorin Calcium: (6S)-N-[4-{{(2-amino-5-formyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-4-oxo-6-pteridiny) methyl}amino}benzoyl]-L-glutamate, calcium salt.

Η levoleucovorin είναι το φαρμακολογικό δραστικό ισομερές του 5-formyltetrahydrofolic acid. Η levoleucovorin δεν απαιτεί αναγωγή από το ένζυμο dihydrofolate reductase για να μπορεί να συμμετέχει σε αντιδράσεις που χρησιμοποιούν φυλλικές ενώσεις σαν πηγές "μονο-ανθράκων". Η levoleucovorin μεταφέρεται ενεργητικά και παθητικά μέσω της κυτταρικής μεμβράνης.

Η χορήγηση της levoleucovorin μπορεί να "διασώσει" φυσιολογικά κύτταρα και με τον τρόπο αυτό να εμποδίσει την τοξικότητα των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, όπως για παράδειγμα της methotrexate, που δρουν με την αναστολή του ενζύμου dihydrofolate reductase. Η levoleucovorin μπορεί να ενισχύσει τις θεραπευτικές και τοξικές δράσεις των φθοριοπυριμιδινών που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική αγωγή του καρκίνου, όπως για παράδειγμα της 5-fluorouracil. Η 5-fluorouracil μεταβολίζεται σε 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (Fd UMP) η οποία δεσμεύει και αναστέλλει το ένζυμο thymidylate synthase.

Η levoleucovorin μετατρέπεται με ευκολία σε άλλη αναχθείσα φυλλική ένωση, 5,10-methylenetetrahydrofolate, η οποία σταθεροποιεί τη δέσμευση της Fd UMP με το ένζυμο thymidylate synthase και ενισχύει έτσι την αναστολή του ενζύμου αυτού.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Βιοδιαθεσιμότητα και Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της levoleucovorin 15 mg δεν διαφέρει στατιστικά από τη βιοδιαθεσιμότητα αντίστοιχης δόσης (30 mg) της d,l-leucovorin (74,3% έναντι 65,4%).

Η από το στόμα απορρόφηση της levoleucovorin κορένεται σε δόσεις υψηλότερες από 22,5 mg. Σε μια αρχική μελέτη για την αξιολόγηση της απορρόφησης της levoleucovorin σε δόσεις μεταξύ 15 mg & 30 mg από το στόμα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν όμοια σε άτομα που έλαβαν δόσεις των 15 mg και των 22,5 mg (76,0% έναντι 72,4%). Σε άτομα που έλαβαν δόσεις των 15 mg & των 30 mg η απορρόφηση μειώθηκε σημαντικά με τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης (73,6% έναντι 36,7%). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με το γνωστό κορεσμό της απορρόφησης των φυλλικών ενώσεων.

Εκτιμήθηκε η αναλογία των δόσεων στα δισκία levoleucovorin των 2,5 mg, 7,5 mg & 12,5 mg. Οι σχέσεις των επιφανειών κάτω από την καμπύλη του 5-methyl-THF για τις δόσεις levoleucovorin 2,5 mg, 7,5 mg & 12,5 mg είναι 1:28:5 αντίστοιχως, γεγονός που δείχνει ότι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη αυξάνει με την αύξηση της δόσης.

Κατά την ενδοφλέβια χορήγηση η βιοδιαθεσιμότητα της levoleucovorin είναι 100%.

Η βιοδιαθεσιμότητα και η απορρόφηση της levoleucovorin μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κατανομή και Επίπεδα στο Πλάσμα

Η φαρμακοκινητική της levoleucovorin μετά από ενδοφλέβια χορήγηση καθώς και μετά από χορήγηση από το στόμα σε δόση 15 mg μελετήθηκε σε υγιείς άνδρες. Μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση οι συγκεντρώσεις του συνόλου των τετραυδροφυλλικών ενώσεων (ολικό-THF) στον ορό φθάνουν σε μέση μέγιστη τιμή 1722 ng/ml. Οι συγκεντρώσεις του levo-5-methyl-THF στον ορό φθάνουν σε μέση μέγιστη τιμή 275 ng/ml και ο μέσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση είναι 0,9 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής για το σύνολο των τετραυδροφυλλικών (ολικό-THF) και για το levo-5-methyl-THF ήταν 5,1 και 6,8 ώρες αντίστοιχα.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα η συγκέντρωση του ολικού-THF στον ορό ανέρχεται σε μέση μέγιστη τιμή 383 ng/ml. Ο μέσος χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 2,7 ώρες. Η συγκέντρωση του levo-5-methyl-THF στον ορό φθάνει σε μέγιστη τιμή 267 ng/ml και ο μέσος χρόνος μέχρι την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης είναι 2,9 ώρες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής για το ολικό-THF και για το levo-5-methyl-THF ήταν 4,9 και 6,2 ώρες αντίστοιχα.

Η κατανομή της levoleucovorin και τα επίπεδα της στο πλάσμα μετά από ενδομυϊκή χορήγηση δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Η κατανομή της στους ιστούς και τα υγρά του σώματος καθώς επίσης και η δέσμευση της με τις πρωτεΐνες δεν έχουν προσδιοριστεί.

Βιομετατροπή

IN VIVO η levoleucovorin μετατρέπεται σε levo-5-methyltetrahydrofolic acid (levo-5-methyl-THF), την κυριότερη κυκλοφορούσα μορφή της δραστηκής αναχθείσας φυλλικής ένωσης. Η levoleucovorin και το levo-5-methyl-THF πολυγλουταμινοποιούνται ενδοκυτταρικός από το ένζυμο folylpolyglutamate synthetase. Οι φολυλοπολυγλουταμικές ενώσεις είναι δραστηκές και συμμετέχουν σε κύκλους βιοχημικών διεργασιών που απαιτούν αναχθείσες φυλλικές ενώσεις.

Απέκκριση

Η levoleucovorin και το levo-5-methyl-THF απεκκρίνονται μέσω των νεφρών.

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 Περιλήψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Το ενέσιμο διάλυμα Isonorin περιέχει τα έκδοχα sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid & water for injection.

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

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2° - 8° C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το ενέσιμο διάλυμα περιέχεται σε γυάλινο σκουρόχρωμο φιαλίδιο τύπου I με γκρίζο πάμα από bromobutyl και ασφάλεια από αλουμίνιο και πλαστικό. Κάθε ένα φιαλίδιο είναι συσκευασμένο σε κουτί από χαρτόνι.

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Πριν από τη χορήγηση, το λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικού 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 Ν. Ψυχικό, τηλ.: 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

25 mg/2,5 ml vial: 46350/18-9-2009

50 mg/5 ml vial: 46347/18-9-2009

175 mg/17,5 ml vial: 46348/18-9-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

26-1-2000/18-9-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 07/2010

