

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ, ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΚΑΤΟΧΟΙ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΣΤΙΣ ΧΩΡΕΣ ΜΕΛΗ**

<u>Χώρα Μέλους</u>	<u>Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας</u>	<u>Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα α</u>	<u>Φαρμακευτική Μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Συσκευασί α</u>	<u>Περιεκτικότητα α/ συγκέντρωση</u>	<u>Μέγεθος συσκευασίας</u>
Αυστρία	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Αυστρία	Leucovorin	3 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg/3 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1
		Leucovorin	50 mg/5 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1,25
		Leucovorin	100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1,25
		Leucovorin	200 mg/20 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1,25
Βέλγιο	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Βέλγιο	Leucovorin	300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1,25
		Ledervorin	3 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	3 mg/ml	6
		Ledervorin	50 mg/5 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1,10
		Ledervorin	100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1,10

Γερμανία	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
			Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	30 mg	1, 5, 10
	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207, D 48159 Munster	Leucovorin 3 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100
		Calciumfoli 10 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfoli 100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfoli 300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1
		Calciumfoli 300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfoli 500 mg/50 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfoli 900 mg/90 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfoli nat	1000 mg/100 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	10 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10

Ελλάδα	Leucovorin	300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	500 mg/50 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	900 mg/90 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 5, 10
Ελλάδα	Wyeth Hellas SA Κύπρου 126 & 25 ^{ης} Μαρτίου	Leucovorin/L 100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
	164 52 Αθήνα Ελλάδα	Leucovorin/L 200 mg/20 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
	Leucovorin/L 30 mg ederle	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	30 mg	1	
Ιρλανδία	Cyanamid of Great Britain LTD	Lederfolin 350 mg/35 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
	Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS	Lederfolin 350 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	350 mg	1
	Ηνωμένο Βασίλειο	Lederfolin 15 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	15 mg	1
	Lederfolin	30 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	30 mg	1
	Lederfolin	3 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	3 mg/ml	10
Λουξεμβούργο	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, Calcium	Ledervorin 3 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	3 mg/ml	6

1348 Louvain la Neuve Βέλγιο	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
Πορτογαλία	Teofarma s.r.l. Head Office : via F.lli Cervi 8 I-27010 Valle Salimbene (PV) Ιταλία	Lederfoline 5 mg/2 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Αμπούλα	2.5 mg/ml	1
		Lederfoline 50 mg/5 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
		Lederfoline 100 mg/10 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
		Lederfoline 200 mg/20 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
		Lederfoline 300 mg/30 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
		Lederfoline 350 mg/35 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
		Lederfoline 500 mg/50 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml	1
		Lederfolin 50 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV ή IM	Κόνις : Φιαλίδιο Υδωρ για ενέσιμα : Αμπούλα	Κόνις : 50 mg Υδωρ για ενέσιμα : 5 ml	1
Ισπανία	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23 Devío Algete, km 1 28700 S. Sebastian de los Reyes Μαδρίτη, Ισπανία	Lederfolin 350 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV	Φιαλίδιο	350 mg	1

	Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IM	Αμπούλα	3 mg/1 ml	6
Ηνωμένο Βασίλειο	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS Ηνωμένο Βασίλειο	Lederfolin	350 mg/35 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	10 mg/ml
		Lederfolin	350 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	350 mg
		Calcium Leucovorin	15 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	15 mg
		Calcium Leucovorin	30 mg	Κόνις για ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Φιαλίδιο	30 mg
		Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Ενέσιμο διάλυμα	IV, IM	Αμπούλα	3 mg/ml

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ LEDERFOLINE (και συναφών ονομασιών – βλ. Παράρτημα I)

Το φυλλινικό ασβέστιο είναι το άλας ασβεστίου του 5-φορμυλοτετραϋδροφολικού οξέος. Είναι ένα μεταβολικά ενεργό παράγωγο του φυλλινικού οξέος και σημαντικό συνένζυμο για τη σύνθεση πυρινηκού οξέος σε κυτταροτοξική θεραπεία. Είναι προϊόν ηλικίας 50 ετών, το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως υπό την επίβλεψη ιατρών ογκολόγων.

Η Γαλλία παρέπεμψε το Lederfoline και τις συναφείς ονομασίες στον EMEA λόγω των αποκλίσεων των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος, ιδιαίτερα αναφορικά με τις παραγράφους των «ενδείξεων», της «δοσολογίας» και των «αντενδείξεων» της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Με βάση τους λόγους παραπομπής, το σημείο που εξετάστηκε από τη CPMP ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος, συγκεκριμένα αναφορικά με τις θεραπευτικές ενδείξεις, τη δοσολογία και τις αντενδείξεις.

Συζητήθηκαν τα ακόλουθα θέματα αναφορικά με την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

- Θέματα που αφορούν την ποιότητα

Δεν εντοπίστηκαν σημαντικά θέματα που να αφορούν την ποιότητα, ενώ εναρμονίστηκαν τα φαρμακευτικά χαρακτηριστικά της ΠΧΠ, εκτός από τις παραγράφους που πρέπει να εισαχθούν σε εθνικό επίπεδο από τα κράτη μέλη κατά την εφαρμογή της εναρμονισμένης ΠΧΠ.

- Θέματα που αφορούν την αποτελεσματικότητα

Η χρήση του φυλλινικού ασβεστίου στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη και σε συνδυασμό με 5-FU (ιδιαίτερα σε περιπτώσεις καρκίνου του ορθού) θεωρείται επαρκώς εδραιωμένη, αν και υπάρχουν διάφορες δοσολογίες, ιδιαίτερα για το τελευταίο. Το φυλλινικό ασβέστιο αναγνωρίζεται επίσης ως αντίδοτο των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος τριμετρεξάτη, τριμεθοπρίμη και πυριμεθαμίνη. Τέλος, φυλλινικό ασβέστιο μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως για την πρόληψη και τη θεραπευτική αγωγή από έλλειψη φυλλικού, όταν αυτή δεν μπορεί να προληφθεί ή να αποκατασταθεί με την από του στόματος χορήγηση φυλλικού οξέος.

- Θέματα που αφορούν την ασφάλεια

Αναγνωρίστηκε η αντένδειξη σε περίπτωση κακοήθους αναιμίας ή άλλου είδους αναιμίας οφειλόμενης σε έλλειψη βιταμίνης B12. Η παράγραφος για την κύηση και τη γαλουχία αναθεωρήθηκε, λαμβανομένου υπόψη ότι η σύσταση εξαρτάται κυρίως από την ταυτόχρονη χρήση με κυτταροτοξική θεραπεία. Δεν τέθηκαν άλλα ιδιαίτερα θέματα σχετικά με την ασφάλεια, όμως η διατύπωση των παραγράφων σχετικά με τις αντενδείξεις, τις ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση, τις αλληλεπιδράσεις, την κύηση και γαλουχία και τις ανεπιθύμητες ενέργειες διευκρινίστηκε και εναρμονίστηκε με την κατευθυντήρια γραμμή για την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Σχέση ωφέλειας/κινδύνου

Τα τελευταία 50 χρόνια έχει αποκτηθεί εμπειρία σχετικά με την κλινική χρήση και την ασφάλεια του φυλλινικού ασβεστίου. Με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας και την επιστημονική συζήτηση στο πλαίσιο της επιτροπής, η CPMP έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του φυλλινικού ασβεστίου (διάλυμα για έγχυση και κόνις για διάλυμα προς έγχυση) είναι θετική για τις συμφωνημένες και εναρμονισμένες ενδείξεις.

ΛΟΓΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ(-ΕΩΝ) ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι,

- το αντικείμενο της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας αξιολογήθηκε με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση στην επιτροπή,

η CPMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των οποίων η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα III για το Lederfoline και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΚΤΟΤΕ ΕΛΕΓΧΘΕΙ Η ΕΝΗΜΕΡΩΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΑ ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Lederfoline και σχετικές ονομασίες><περιεκτικότητα><φαρμακευτική μορφή>

(Βλέπε Παράρτημα I- Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

<Κάθε φιαλίδιο διαλύματος <Xml> περιέχει <Ymg/ml> φολλινικού οξέος ως φολλινικό ασβέστιο.>

<Κάθε φιαλίδιο σκόνης περιέχει <Xmg> φολλινικού οξέος ως φολλινικό ασβέστιο. Μετά την ανασύσταση, η συγκέντρωση είναι <Ymg/ml>.>

(Βλέπε Παράρτημα I- Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

Για τα έκδοχα, παρακαλώ ανατρέξτε στο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

<Ενέσιμο Διάλυμα>

<Σκόνη για Ενέσιμο Διάλυμα>

(Βλέπε Παράρτημα I- Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το φολλινικό 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 φολλινικό 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 φολλινικού ασβεστίου ανά λεπτό λόγω της περιεκτικότητας του διαλύματος σε ασβέστιο.

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

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

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

Η διάσωση με φολλινικό 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 φολλινικού ασβεστίου.

Η διάσωση με φολλινικό ασβέστιο είναι απαραίτητη όταν δίδεται μεθοτρεξάτη σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 500mg/m² επιφάνειας σώματος και θα πρέπει να εξετάζεται με δόσεις των 100mg-500mg/m² επιφάνειας σώματος.

Η δοσολογία και η διάρκεια της διάσωσης με φολλινικό 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 φολλινικού 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 προς τη χορήγηση φολλινικού 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 φολλινικό 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 μετράται το επίπεδο της υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης. Αν το επίπεδο της υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης είναι >0.5 μmol/l, οι δόσεις φολλινικού ασβεστίου θα πρέπει να προσαρμόζονται με βάση τον παρακάτω πίνακα:

Επίπεδο υπολειπόμενης μεθοτρεξάτης στο αίμα 48 ώρες μετά την έναρξη χορήγησης μεθοτρεξάτης:	Επιπλέον φολλινικό 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-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:

Διημεναιό δοσολογικό σχήμα: Φολλινικό ασβέστιο 200 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: Φολλινικό ασβέστιο 20 mg/m² χορηγούμενο με bolus ενδοφλέβια ένεση ή 200 έως 500 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 φολλινικού ασβεστίου.

Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα: Φολλινικό ασβέστιο 20 mg/m² χορηγούμενο με ενδοφλέβια ένεση ή 200 έως 500 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 δοσοεξαρτώμενης τοξικότητας όπως αναφέρεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών της 5-φθοροουρακίλης. Δεν απαιτείται μείωση στη δοσολογία του φολλινικού 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 φολλινικό ασβέστιο καθημερινά κατά τη διάρκεια της αγωγής με τριμετρεξάτη καθώς και για 72 ώρες μετά από την τελευταία δόση τριμετρεξάτης. Το φολλινικό 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/m² χορηγούμενες σε ίσα χρονικά διαστήματα. Οι ημερήσιες δόσεις φολλινικού 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 φολλινικού ασβεστίου): μετά από τη διακοπή της τριμετρεξάτης, χορήγηση IV 40 mg/m² φολλινικού ασβεστίου κάθε 6 ώρες επί 3 ημέρες.

Τοξικότητα τριμεθοπρίμης:

- ☐ Μετά από τη διακοπή της τριμεθοπρίμης, χορήγηση 3-10 mg/ ημέρα φολλινικού 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 φολλινικού ασβεστίου, με βάση τα αποτελέσματα των τιμών του περιφερικού αίματος.

4.3 Αντενδείξεις

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

Σχετικά με τη χρήση φολλινικού 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 φολλινικό 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 φολλινικού οξέος.

Γενικά

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

[Φολλινικό ασβέστιο/5-φθοροουρακίλη]

Το φολλινικό 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 φολλινικό 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 φολλινικού 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 φολλινικό 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/φολλινικό ασβέστιο και θα πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα ασβεστίου εάν τα επίπεδα του ασβεστίου είναι χαμηλά.]

[Φολλινικό ασβέστιο/μεθοτρεξάτη]

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

Το φολλινικό 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 φολλινικού ασβεστίου.

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

Η αντίσταση στη μεθοτρεξάτη ως αποτέλεσμα μειωμένης μετακίνησης μέσω της κυτταρικής μεμβράνης υποδεικνύει επίσης αντίσταση στη διάσωση με φολλινικό ασβέστιο καθώς και τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα μετακίνησης.

Η ακούσια υπερδοσολογία με κάποιον από τους ανταγωνιστές των φολλικών 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 φολλινικό ασβέστιο αυξάνεται, η αποτελεσματικότητα του φολλινικού 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 φολλινικό 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 φολλινικό 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 φολλινικού 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 φολλινικό 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 φολλινικού 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 φολλινικού ασβεστίου με 5-φθοροουρακίλη].

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

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το φολλινικό ασβέστιο αποβάλλεται στο μητρικό γάλα. Το φολλινικό 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 φολλινικό 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 φολλινικού 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 φολλινικό ασβέστιο από τη συνιστώμενη δοσολογία. Ωστόσο, οι υπερβολικές ποσότητες φολλινικού ασβεστίου ενδέχεται να εξουδετερώσουν τη χημειοθεραπευτική δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος.

[Σε περίπτωση υπέρβασης της δοσολογίας του συνδυασμού 5-φθοροουρακίλης και φολλινικού 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 φολλινικό ασβέστιο είναι το άλας ασβεστίου του 5-φορμυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος. Αποτελεί ενεργό μεταβολίτη του φολλινικού οξέος και απαραίτητο συνένζυμο για τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων κατά την κυτταροτοξική θεραπεία.

Το φολλινικό ασβέστιο χρησιμοποιείται συχνά για τον περιορισμό της τοξικότητας και τη μείωση της δράσης των ανταγωνιστών φυλλικού οξέος όπως η μεθοτρεξάτη. Το φολλινικό ασβέστιο και οι ανταγωνιστές των φυλλικών 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 φολλινικό 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 φολλινικό ασβέστιο χρησιμοποιείται επίσης συχνά στη βιοχημική ρύθμιση της φθοριοπυριδίνης (5-FU) για να ενισχύσει την κυτταροτοξική δραστηριότητα. Η 5-FU αναστέλλει τη θυμιδυλική συνθετάση (TS), ένα ένζυμο κλειδί που υπεισέρχεται στη βιοσύνθεση της πυριμιδίνης και το φολλινικό ασβέστιο ενισχύει την αναστολή TS αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια αποθέματα φυλλικού, σταθεροποιώντας έτσι το σύμπλεγμα 5FU-TS και αυξάνοντας τη δραστηριότητα.]

Τέλος, το φυλλικό 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_{max}).

Μεταβολισμός

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

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

Κατανομή

Είναι άγνωστος ο όγκος κατανομής του φολλινικού οξέος.

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

Η AUC για το L-5-φορμυλ-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-φορμυλ-τετραϋδροφυλλικό.

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-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 Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

6.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

(Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

6.2 Ασυμβατότητες

Έχουν αναφερθεί ασυμβατότητες μεταξύ των ενεσίων μορφών του φολλινικού ασβεστίου και των ενεσίων 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 φολλινικό 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 φολλινικό ασβέστιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια έγχυση μαζί με την 5-φθοροουρακίλη γιατί μπορεί να σχηματιστεί ίζημα. Φθοροουρακίλη 50 mg/ml με φολλινικό 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 φολλινικό ασβέστιο 20 mg/ml: έχει αναφερθεί ο σχηματισμός θολού κίτρινου διαλύματος.

6.3. Διάρκεια ζωής

(Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στους 2°C-8°C (εντός ψυγείου).

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από το φως.

(Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

(Βλέπε Παράρτημα I- Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

Ενδέχεται να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασιών.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Πριν από τη χορήγηση, το φολλινικό 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 φολλινικού 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. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(Βλέπε Παράρτημα I- Θα συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο)

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ