

VERAVORIN

CALCIUM FOLINATE

- Για την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού και παχέος εντέρου σε συνδυασμό με 5-FU
- Για τη διάσωση από:
 - υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης
 - την τοξικότητα καθυστερημένης αποβολής της μεθοτρεξάτης
 - υπερβολική λήψη ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος
- Για τη θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας



OPUS – MATERIA Ε.Π.Ε.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ - ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Παισιολόγου 33, 175 64 Π. Φάληρο, Τηλ.: 210 9408420, Fax: 210 9412333
e-mail: opus@acci.gr

CALCIUM FOLINATE

VERAVORIN

VERAVORIN

CALCIUM FOLINATE

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΟΝ Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΤΑ ΤΝΜ

- T_{is} Καρκίνος in situ
- T₁ Ο όγκος διηθεί τον υποβλεννογόνιο χιτώνα
- T₂ Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα
- T₃ Ο όγκος διά μέσου του μυϊκού επεκτείνεται στον υπορογόνιο, στους περικοηλικούς ή στους περιορθικούς ιστούς
- T₄ Ο όγκος διαττραίνει το σπλαγχνικό περιτόναιο ή εισβάλλει απευθείας σε άλλα όργανα ή ιστούς
- N₀ Δεν διαπιστώνεται διήθηση λεμφαδένων
- N₁ Μεταστάσεις σε ένα έως τρεις περικοηλικούς ή περιορθικούς λεμφαδένες
- N₂ Μεταστάσεις σε τέσσερις ή περισσότερους περικοηλικούς ή περιορθικούς λεμφαδένες
- N₃ Μεταστάσεις σε κάθε λεμφαδένα κατά την διαδρομή των μεγάλων αγγείων
- M₀ Δεν διαπιστώνονται απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M₁ Διαπιστώνονται απομακρυσμένες μεταστάσεις

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού ο βαθμός κακοήθειας (grade) διακρίνεται ως εξής:

- G_x Ο βαθμός κακοήθειας δεν μπορεί να προσδιορισθεί
- G₁ Κύτταρα όγκου καλώς διαφοροποιημένα
- G₂ Κύτταρα όγκου μετρίως διαφοροποιημένα
- G₃ Χαμηλής διαφοροποίησης κύτταρα
- G₄ Κύτταρα όγκου αδιαφοροποίητα

CALCIUM FOLINATE

VERAVORIN

VERAVORIN

CALCIUM FOLINATE



ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΣΩΣΗ:

- ✓ ΑΠΟ ΥΨΗΛΕΣ ΔΟΣΕΙΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ
- ✓ ΑΠΟ ΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗΣ ΑΠΟΒΟΛΗΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ
- ✓ ΑΠΟ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΤΟΥ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ
ΣΕ ΣΥΝΔΙΑΣΜΟ ΜΕ 5-FU

VERAVORIN

CALCIUM FOLINATE

1. **Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος:** VERAVORIN
2. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά:** Ενέσιμο διάλυμα CALCIUM FOLINATE 10,85mg/ml, που αντιστοιχεί σε 10mg/ml FOLINIC ACID.
3. **Φαρμακοτεχνική μορφή:** Ενέσιμο διάλυμα.
4. **Κλινικά στοιχεία**
- 4.1. **Θεραπευτικές ενδείξεις:** Το VERAVORIN INJ. SOL. Ενδείκνυται για την: · Θεραπεία «διάσωσης» μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης σε περιπτώσεις όπως το οστεοσάρκωμα. · Αντιμετώπιση της τοξικότητας που προέχεται από καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης ή από υπερβολική λήψη ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, όπως η πυριμεθαμίνη και η τριμεθοπρίμη. · Σε συνδυασμό με 5-FU για την παρηγορική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου. · Θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας που οφείλεται σε έλλειψη του φυλλικού οξέος.
- 4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**
- 4.2.1. **Θεραπεία « διάσωσης» από υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης:** Δίδονται 15 mg κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, που η χορήγηση τους αρχίζει 24 ώρες από την έναρξη χορήγησης της μεθοτρεξάτης, ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Απαιτείται καθημερινή παρακολούθηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης και της κρεατινίνης του ορού. Η χορήγηση του VERAVORIN, η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων, πρέπει να συνεχίζονται έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης είναι $< 5 \times 10^{-10} M$. Εάν τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης είναι $> 5 \times 10^{-10} M$ στις 24 ώρες από την χορήγηση της ή $> 5 \times 10^{-10} M$ στις 48 ώρες ή τα επίπεδα της κρεατινίνης στον ορό διπλασιασθούν, χορηγούνται 150mg ενδοφλεβίως κάθε 3 ώρες έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης μειωθούν στο $< 1 \times 10^{-10} M$.
- 4.2.2. **Αντιμετώπιση καθυστερημένης αποβολής μεθοτρεξάτης:** Χορηγούνται 15 mg VERAVORIN ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες, έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης του ορού είναι $< 1 \times 10^{-10} M$.
- 4.2.3. **Υπερβολική λήψη ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος:** Χορηγούνται 5-15 mg ημερησίως.
- 4.2.4. **Μεγαλοβλαστική αναιμία οφειλόμενη σε έλλειψη φυλλικού οξέος:** Χορηγείται 1 mg ημερησίως.
- 4.2.5. **Αντιμετώπιση καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου:** Συνδυασμός με 5-FU: Συνιστώνται δύο θεραπευτικά σχήματα, είτε 200 mg VERAVORIN/m² επιφάνειας σώματος σε αργή ενδοφλέβια χορήγηση που ακολουθούνται από 370 mg 5-FU/m² ενδοφλεβίως, είτε 20 mg VERAVORIN/m² ενδοφλεβίως που ακολουθούνται από 425mg 5-FU/m² επίσης ενδοφλεβίως.
- 4.3. **Αντενδείξεις:** Το VERAVORIN δεν πρέπει να χορηγείται για την θεραπεία της κακοήθους ή μεγαλοβλαστικής αναιμίας, οφειλόμενης σε έλλειψη της βιταμίνης B12.
- 4.4. **Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση:** Το VERAVORIN προλαμβάνει μόνο τις αιματολογικές και γαστρεντερικές τοξικές επιδράσεις της μεθοτρεξάτης, ενώ δεν έχει επίδραση στις υπόλοιπες. Η χορήγηση VERAVORIN σε μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12, διορθώνει την αιματολογική εικόνα, αλλά η νευρολογική συμπτωματολογία εξελίσσεται. Αυξάνει την τοξικότητα της 5-FU και κατά την συγχρόνηση τους πρέπει να μειώνεται η συνήθης δόση της 5-FU. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε υπερήλικες και καταβεβλημένους ασθενείς. Σε ασθενείς με γαστρεντερικές ή αιματολογικές διαταραχές ή θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει ή να επαναλαμβάνεται πριν την πλήρη αποκατάσταση. Η παρακολούθηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης στον ορό είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της δόσης και την διάρκεια χορηγήσεως του VERAVORIN. Καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης μπορεί να προκληθεί από συγκέντρωση υγρών στον τρίτο χώρο, όπως ασκίτιξη ή πνευμονική συλλογή. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρειασθεί χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων VERAVORIN και για μακρύτερο χρόνο. Δόσεις που είναι μεγαλύτερες από 25 mg πρέπει να χορηγούνται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως και όχι από του στόματος. Ο ρυθμός της ενδοφλεβίας χορήγησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 160 mg σε κάθε πρώτο λεπτό της ώρας.
- 4.5. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες:** Αυξάνει την τοξικότητα της 5-FU, ιδίως σε υπερήλικες και καταβεβλημένους ασθενείς. Υψηλές δόσεις VERAVORIN, μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ενδοραχιαίας χορηγούμενης μεθοτρεξάτης και να εκμηδενίσουν αυτή των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος. Υπάρχει πιθανότητα να μειώσει την αντιεπιληπτική δράση της φαινοβαρβιτάλης, της φραντινίνης και της πριμιδόνης και να αυξήσει την συχνότητα των σπασμών σε πάσχοντα παιδιά.
- 4.6. **Χορήγηση κατά την κύηση και τον θηλασμό:** Δεν είναι γνωστό εάν επηρεάζει το έμβryo. Κατά την εγκυμοσύνη χορηγείται μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητη. Δεν είναι γνωστό εάν περνά στο μητρικό γάλα και χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται κατά την γαλουχία.
- 4.7. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Η χορήγηση VERAVORIN δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.
- 4.8. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπανίως εμφανίζονται αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν κνίδωση και αναφυλαξία. Κατά την σύγχρονη χορήγηση με 5-FU αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας και στοματίτιδας, ενώ η συχνότητα και η βαρύτητα των άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών της 5-FU, φαίνεται να επηρεάζονται.
- 4.9. **Υπερδοσολογία:** Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται συμπτωματολογική θεραπευτική αγωγή. Τηλ. Κέντρο Δηλητηριάσεων: 210 77.93.777.
5. **Φαρμακολογικές ιδιότητες**
- 5.1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Το Calcium Folate ή Λευκοβορίνη, είναι ρακεμικό μίγμα του 5-μηρμικο-τετραϋδροφυλλικού οξέος. Το δραστικό συστατικό είναι το L. ισομερές, που είναι γνωστό ως κητοβορικός παράγων ή φυλλικό οξύ. Η Λευκοβορίνη δεν χρειάζεται αναγωγή από την διϋδροφυλλική αναγωγή για να λάβει μέρος στις αντιδράσεις που χρησιμοποιούνται τα παράγωγα του φυλλικού οξέος για την μεταφορά ενός ατόμου άνθρακα. Η χορήγηση της Λευκοβορίνης ανταγωνίζεται τις θεραπευτικές και τοξικές δράσεις των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, όπως η μεθοτρεξάτη, που δρουν αναστέλλοντας την διϋδροφυλλική αναγωγή. Αντίθετα ενισχύει τις θεραπευτικές και τοξικές δράσεις της 5-φθοριοουρακίλης (5-FU). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το 5,10 μεθυλεντετραϋδροφυλλικό, που είναι παράγωγο του μεταβολισμού της Λευκοβορίνης, σταθεροποιεί τον δεσμό του παραγώγου της 5-FU φθοριοαποξουριδυλικό οξύ, με την θυμιδυλική συνθεάση και έτσι επιτείνει την αναστολή του εωζύμου αυτού που χρειάζεται για την επιδιόρθωση και την αναπαραγωγή του DNA.
- 5.2. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Το φυλλικό οξύ είναι εύκολο να εισαχθεί στον οργανισμό μετατρέπεται σε φυλλικό οξύ. Το φυλλικό οξύ είναι η δραστική μορφή του φυλλικού οξέος και ως εκ τούτου είναι προτιμότερο από το φυλλικό οξύ, σε περιπτώσεις υπερβολικής δόσεως μεθοτρεξάτης, λόγω του ότι από μόνο του είναι αδρανές. Το φυλλικό οξύ ενεργοποιεί βιοχημικά την σύνθεση και το μεταβολισμό των νουκλεϊνικών οξέων και των πρωτεϊνών. Το φυλλικό οξύ χορηγούμενο από το στόμα, απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση του επιτυγχάνεται ύστερα από 60 λεπτά. Κατά την παρεντερική, ενδομυϊκή και στοματική χορήγηση του μετατρέπεται κυρίως σε δύο δραστικούς μεταβολίτες, τους: α) 5-φορμυλ-τετραϋδροφυλλικό οξύ και β) 5-μεθυλ- τετραϋδροφυλλικό οξύ. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση η μετατροπή του φυλλικού οξέος στους δραστικούς μεταβολίτες, γίνεται μέσα σε 2 ώρες από την χορήγηση και σε ποσοστό 65% - 75% με περίοδο ημιζωής 4 -5 ώρες και επιτυγχάνοντας διάχυση τόσο στα καρκινικά όσο και στα φυσιολογικά κύτταρα. Η απέκκριση των μεταβολιτών γίνεται από το ουροποιητικό σύστημα.
- 5.3. **Τοξικολογία:** Οι μελέτες για την υποξεία τοξικότητα που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους, κουνέλια και σκύλους, με παρεντερικές χορηγήσεις, έδειξαν ότι το προϊόν είναι καλά ανεκτό και δεν παρουσιάζει τοξικά φαινόμενα. Στα ποντίκια, η LD-50 είναι μεγαλύτερη από 7000 mg/kg β.σ., μετά από στοματική χορήγηση, ενώ σε ενδοφλέβια χορήγηση για τα ποντίκια 507 mg/kg β.σ., και για τον αρουραίο 414 mg/kg β.σ
6. **Φαρμακευτικά στοιχεία**
- 6.1. **Κατάλογος εκδόχων:** Methylparaben E218, Propylparaben E216, Water for injection.
- 6.2. **Ασυμβατότητες:** Το προϊόν δεν είναι συμβατό με οξειδωτικούς παράγοντες.
- 6.3. **Χρόνος ζωής:** 24 μήνες.
- 6.4. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διατήρηση του προϊόντος:** Να διατηρείται σε θερμοκρασία 2° - 8° C (εντός ψυγείου).
- 6.5. **Φύση και συστατικά του περιέκτη:** α) VERAVORIN 100mg /10ml: Γυάλινο φιαλίδιο που σφραγίζεται με ελαστικό πώμα και κλύθο. Συνοδεύεται από οδηγία χρήσεως και είναι τοποθετημένο σε κουτί από χαρτόνι. β) VERAVORIN 200mg /20ml: Γυάλινο φιαλίδιο που σφραγίζεται με ελαστικό πώμα και κλύθο. Συνοδεύεται από οδηγία χρήσεως και είναι τοποθετημένο σε κουτί από χαρτόνι.
- 6.6. **Οδηγίες για τη χρήση:** Το VERAVORIN χορηγείται ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια. Λόγω του ότι στο διάλυμα περιέχονται ιόντα ασβεστίου, κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από 16ml σε κάθε λεπτό (160mg/1°).
- 6.7. **Επωνυμία και διεύθυνση του υπεύθυνου άδειας κυκλοφορίας:** OPUS-MATERIA ΕΠΕ, Παλαιολόγου 33, 175 64, Π. Φάληρο, ΑΘΗΝΑ, Τηλ.: 210 9408420, Fax.: 210 9412333
7. **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας:** α) VERAVORIN 100 mg / 10ml: 54113/01/20-3-2002. β) VERAVORIN 200 mg / 20 ml: 54112/01/20-3-2002.

ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ
ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ 5-FU



ΓΙΑ ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ & ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Σε φιαλίδια 10ml & 20ml

