

VERAVORIN

CALCIUM FOLINATE

Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος: VERAVORIN

Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά: Ενέσιμο διάλυμα CALCIUM FOLINATE 10,85mg/ml, που αντιστοιχεί σε 10mg/ml FOLINIC ACID.

Φαρμακοτεχνική μορφή: Ενέσιμο διάλυμα.

Κλινικά στοιχεία

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 προέρχεται 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.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

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 <5x 10⁶ M. Εάν τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης είναι >5 x 10⁶ M στις 24 ώρες από την χορήγηση της ή >5 x 10⁶ 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 x 10⁶ M.

Αντιμετώπιση καθυστερημένης αποβολής μεθοτρεξάτης: Χορηγούνται 15 mg VERAVORIN ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες, έως ότου τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης του ορού είναι <1x 10⁶ M.

Υπερβολική λήψη ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος: Χορηγούνται 5-15 mg ημερησίως.

Μεγαλοβλαστική αναιμία οφειλομένη σε έλλειψη φυλλικού οξέος: Χορηγείται 1 mg ημερησίως.

Αντιμετώπιση καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου: Συνδυασμός με 5-FU: Συνιστώνται δύο θεραπευτικά σχήματα, είτε 200 mg VERAVORIN/m² επιφάνειας σώματος σε αρχή 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.

Αντενδείξεις: Το VERAVORIN δεν πρέπει να χορηγείται για την θεραπεία της κακοήθους ή μεγαλοβλαστικής αναιμίας, οφειλόμενης σε έλλειψη της βιταμίνης B12.

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 η 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 δόσεως και την διάρκεια χορηγήσεως του VERAVORIN. Καθυστερημένη αποβολή της μεθοτρεξάτης μπορεί να προκληθεί από συγχώνευση υγρών στον τρίτο χώρο, όπως ασπιτική ή πνευρετική 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 τον στόματο. Ο ρυθμός της ενδοφλεβίας χορήγησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 160 mg σε κάθε πρώτο λεπτό της ώρας.

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 ενδοαρχαίως χορηγούμενης μεθοτρεξάτης και να εξημερίσουν αυτή των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος. • Υπάρχει πιθανότητα να μειώσει την αντιπληθικτική δράση της φανοβαρβιτάλης, της φανουτοΐνης και της περιμιδόνης και να αυξήσει την συχνότητα των σπασμών σε πάσχοντα παιδιά.

Χορήγηση κατά την κύηση και τον θηλασμό: Δεν είναι γνωστό εάν επηρεάζει το έμβρυο. 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.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Η χορήγηση VERAVORIN δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπάνιος 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 επηρεάζεται.

Υπερδοσολογία: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται συμπτωματική θεραπευτική αγωγή. Τηλ. Κέντρο Δηλητηριάσεων: 210 77.93.777.

Φαρμακολογικές Ιδιότητες

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Το Calcium Folate ή Λευκοβορίνη, είναι ρακεμικό μίγμα του 5-μηρμικο-τετραΐδροφυλλικού οξέος. Το δραστικό συστατικό είναι το L ισομερές, που είναι γνωστό ως κίτροβορικός παράγον ή φυλλικό οξύ. Η Λευκοβορίνη δεν χρειάζεται αναγωγή από την διϋδροφυλλική αναγωγή για να λάβει μέρος στις αντιδράσεις που χρησιμοποιούν τα παράγωγα του φυλλικού οξέος για την μεταφορά ενός ατόμιου 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 μεθυλενετετραΐδροφυλλικό, που είναι παράγωγο του μεταβολισμού της Λευκοβορίνης, σταθεροποιεί τον δεσμό του παραγώγου της 5-FU φθοριοασοξουριδινικό οξύ, με την θειμιδικινή συνθετάση και έτσι επιτείνει την αναστολή του ενζύμου αυτού που χρειάζεται για την επιδιόρθωση και την αναπαραγωγή του DNA.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Το φυλλικό ασβέστιο όταν εισαχθεί στον οργανισμό μετατρέπεται σε φυλικό οξύ. Το φυλλικό οξύ είναι η δραστική μορφή του φυλλικού οξέος και ως εκ τούτου είναι προτιμότερο από το φυλικό οξύ, σε περιπτώσεις υπερβολικής δόσεως μεθοτρεξάτης, λόγω του ότι από μόνο του είναι αδρανές. Το φυλλικό οξύ ενεργοποιεί βιοχημικά την σύνθεση και του μεταβολισμού των νουκλεϊνικών οξέων και των πρωτεϊνών. Το φυλλικό οξύ χορηγούμενο από το στόμα, απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συσχώνευση του επιτυγχάνεται ύστερα από 60 λεπτά. Κατά την παρεντερική, ενδομυϊκή και στοματική χορήγηση του μετατρέπεται κυρίως σε δύο δραστικούς μεταβολίτες, τους: α) 5-φορμυλ-τετραΐδροφυλλικό οξύ και β) 5-μεθυλ- τετραΐδροφυλλικό 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 ημίσειας 4-5 ώρες και επιτυγχάνονται διάχυση τόσο στα καρκινικά όσο και στα φυσιολογικά κύτταρα. Η απέκκριση των μεταβολιτών γίνεται από το ουροποιητικό σύστημα.

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

Φαρμακευτικά στοιχεία

Κατάλογος εκδόχων: Methylparaben E218, Propylparaben E216, Water for injection.

Ασυμβατότητες: Το προϊόν δεν είναι συμβατό με οξειδωτικούς παράγοντες.

Χρόνος ζωής: 24 μήνες.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την διατήρηση του προϊόντος: Να διατηρείται σε θερμοκρασία 2° - 8°C (εντός ψυγείου).

Φύση και συστατικά του περιεχτι: α) VERAVORIN 100mg /10ml: Γυάλινο φιαλίδιο που σφραγίζεται με ελαστικό πόμα και κλύθο. Συνοδεύεται από οδηγία χρήσεως και είναι τοποθετημένο σε κουτί από χαρτόνι. β) VERAVORIN 200mg /20ml: Γυάλινο φιαλίδιο που σφραγίζεται με ελαστικό πόμα και κλύθο. Συνοδεύεται από οδηγία χρήσεως και είναι τοποθετημένο σε κουτί από χαρτόνι.

Οδηγίες για τη χρήση: Το VERAVORIN χορηγείται ενδομυϊκά 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').

Επωνυμία και διεύθυνση του υπεύθυνου άδειας κυκλοφορίας: OPUS-MATERIA ΕΠΕ, Παλαιολόγου 33, 175 64, Π. Φάληρο, ΑΘΗΝΑ, Τηλ.: 210 9408420,

Fax.: 210 9412333

Αριθμός άδειας κυκλοφορίας: α) VERAVORIN 100 mg / 10ml: 54113/01/20-3-2002. β) VERAVORIN 200 mg / 20 ml: 54112/01/20-3-2002.