

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

### ISOVORIN®

#### **1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

##### **1.1 Ονομασία:**

**ISOVORIN®** Ενέσιμο διάλυμα 175 mg/17,5 ml vial (Levofolinate Calcium)

##### **1.2 Σύνθεση**

*Δραστική ουσία:* Levofolinate Calcium

*Έκδοχα:* Sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloric acid, water for injection.

##### **1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή**

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

##### **1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία**

Κάθε φιαλίδιο ISOVORIN περιέχει 175 mg levofolinic acid.

##### **1.5 Περιγραφή-Συσκευασία**

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

##### **1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία**

Αντιτοξικοί παράγοντες για την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Κωδικός ATC : V03AF04

##### **1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:** Pfizer Hellas A.E., Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Ν. Ψυχικό, τηλ.: 210 6785800,

##### **1.8 Παρασκευαστής:** Haupt Pharma Wolfartshausen GmbH, Γερμανία.

#### **2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ**

##### **2.1 Γενικές πληροφορίες**

Το Isonorin μπορεί να μειώσει τις τοξικές δράσεις των αντικαρκινικών φαρμάκων που είναι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος όπως π.χ. της μεθοτρεξάτης.

Η levoleucovorin (L-ισομερές) είναι το βιολογικά δραστικό συστατικό του μίγματος δύο ισομερών του 5-μυρμηκο-τετραϋδροφυλλικού οξέος (THF) ή leucovorin.

##### **2.2 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 φυλλινικό ασβέστιο".
- σε συνδυασμό με 5-φθοροουρακίλη στην κυτταροτοξική θεραπεία.

##### **2.3 Αντενδείξεις**

- Γνωστή υπερευαισθησία στο λεβοφυλλινικό 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 λεβοφυλλινικού ασβεστίου με μεθοτρεξάτη ή 5-φθοροουρακίλη κατά την κύηση και γαλουχία, ανατρέξτε στα λήμματα 2.4.3 & 2.4.4 «Κύηση & Γαλουχία» και στις περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μεθοτρεξάτη και 5-φθοροουρακίλη.

## 2.4 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.

### 2.4.1 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 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 λεβοφυλλινικό οξύ.

Σε επιληπτικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, 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 2.5 "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 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 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.

#### **2.4.2 Ηλικιωμένοι**

Θα πρέπει να λαμβάνεται ειδική φροντίδα στη θεραπεία ηλικιωμένων ή εξασθενημένων ατόμων με ορθοκολικό καρκίνο, επειδή οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας.

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

#### **2.4.3 Κύηση**

Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο όταν είναι εντελώς απαραίτητο.

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 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.

#### **2.4.4 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.

#### 2.4.5 Παιδιατρική χρήση

Βλ. παράγραφο 2.4.1

#### 2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το λεβοφυλλινικό ασβέστιο επιδρά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

#### 2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα

Δεν υπάρχουν.

#### 2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή 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).

Η ταυτόχρονη χορήγηση λεβοφυλλινικού ασβεστίου και 5-φθοροουρακίλης έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει τη δραστηριότητα και την τοξικότητα της 5-φθοροουρακίλης.

Πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα.

#### 2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν από τη χορήγηση, το Isonorin 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.

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.

#### 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/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος και θα πρέπει να εξετάζεται με δόσεις των 50mg-250mg/m<sup>2</sup> 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/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 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 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 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 <sup>2</sup>
≥1.0 μmol/l	50 mg/m <sup>2</sup>
≥2.0 μmol/l	100 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: Λεβοφυλλινικό ασβέστιο 100 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: Λεβοφυλλινικό ασβέστιο 10 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο με bolus ενδοφλέβια ένεση ή 100 έως 250 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 λεβοφυλλινικού ασβεστίου.

Μηνιαίο δοσολογικό σχήμα: Λεβοφυλλινικό ασβέστιο 10 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενο με ενδοφλέβια ένεση ή 100 έως 250 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 λεβοφυλλινικού 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/m<sup>2</sup> για 5 έως 10 λεπτά κάθε 6 ώρες και για συνολική ημερήσια δόση 40 mg/m<sup>2</sup>, είτε από το στόμα με τέσσερις δόσεις των 10 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση λεβοφυλλινικού ασβεστίου): μετά από τη διακοπή της τριμετρεξάτης, χορήγηση IV 20 mg/m<sup>2</sup> 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.

### 2.7 Υπερδοσολογία-Αντμετώπιση

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.

**Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 77 93 777**

### 2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες περιγραφές συχνότητας έχουν καθοριστεί ως: Πολύ συχνές (≥ 10%), Συχνές (≥1% και <10%), Μη συχνές (≥0,1% και <1%), Σπάνιες (≥ 0,01% και <0,1%) και Πολύ σπάνιες (<0,01%).

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες : αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και της κνίδωσης.

#### Ψυχιατρικές αντιδράσεις:

Σπάνιες : αϋπνία, ανησυχία και κατάθλιψη μετά από υψηλές δόσεις.

#### Γαστρεντερικές διαταραχές:

Σπάνιες : γαστρεντερικές διαταραχές μετά από υψηλές δόσεις.

#### Νευρολογικές διαταραχές:

Σπάνιες : αύξηση της συχνότητας των κρίσεων σε επιληπτικούς.

#### Γενικές διαταραχές και τοπικά φαινόμενα στο σημείο χορήγησης:

Μη συχνές : 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 : έμετος και ναυτία.

Γενικές διαταραχές και τοπικά φαινόμενα στο σημείο χορήγησης  
Πολύ συχνές : (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 : διάρροια με υψηλότερους βαθμούς τοξικότητας, και αφυδάτωση, που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο για θεραπεία ή ακόμη και σε θάνατο.

**2.9 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής σε περίπτωση που παραλείψει να πάρει κάποια δόση**

Δεν εφαρμόζεται.

**2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος**

Το ISOVORIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2° - 8° C.

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών: 07/2010**

**3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε κάποια ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν στο φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλεια σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά στο φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

**4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Το προϊόν χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.