

# Veravorin

(Ενέσιμο διάλυμα Calcium Folate)

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

### 1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 1.1 Ονομασία: Veravorin

**Μορφή:** Ενέσιμο διάλυμα.

**Περιεκτικότητα:** α) Veravorin 100mg/10ml β) Veravorin 200mg/20ml.

**Σύνθεση - Δραστική ουσία:** Calcium folinate που μεταβολίζεται σε Folinic acid.

**Έκδοχα:** α) Veravorin 100mg/10ml: Methylhydroxybenzoate, Propylhydroxybenzoate, Water for injection.  
β) Veravorin 200mg/20ml: Methylparaben E218, Propylparaben E216, Water for injection.

**1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:** Ενέσιμο διάλυμα.

**1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:** 1 ml Veravorin περιέχει 10.85mg Calcium folinate που ισοδυναμούν με 10mg Folinic acid.

**1.5 Περιγραφή συσκευασίας:** α) Το Veravorin 100mg/10ml είναι διαυγές, κίτρινο ενέσιμο διάλυμα που περιέχεται σε γυάλινα φιαλίδια χρώματος καραμελέ των 10ml. β) Το Veravorin 200mg/20ml είναι διαυγές, κίτρινο ενέσιμο διάλυμα που περιέχεται σε γυάλινα φιαλίδια χρώματος καραμελέ των 20ml. Τα φιαλίδια πωματίζονται με ελαστικό πώμα και κούβιο. Περιέχονται σε κουτί από χαρτόνι μαζί με οδηγία χρήσεως.

**1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Κατά της τοξικότητας των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος.

**1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:** OPUS MATERIA E.P.E., Παλαιολόγου 33, 175 64, Π. Φάληρο,  
Τηλ.: 010 9408420, Fax: 010 9412333.

**1.8 Παρασκευαστής:** RAFARM ΑΕΒΕ, Παιανία Αττικής Τηλ.: 010 6649835, Fax: 010 6645813.

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

**2.1 Γενικές πληροφορίες:** Το Veravorin περιέχει φυλλινικό ασβέστιο και μπορεί να μειώσει τις τοξικές δράσεις των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος π.χ. (αμινοπτερίνης και της μεθοτρεξάτης).

#### 2.2 Ενδείξεις:

- 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 είναι η πυριμεθαμίνη και η τριμεθοπρίμη.  
- Σε συνδυασμό με 5-FU για την παρηγορική αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου. Το Veravorin και η 5-FU δεν πρέπει να αναμειγνύονται κατά την έγχυση γιατί μπορεί να σχηματιστεί ίζημα.  
- Θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας που οφείλεται σε έλλειψη του φυλλικού οξέος, όταν δεν είναι δυνατή η θεραπεία από το στόμα.

**2.3 Αντενδείξεις:** Τα φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς, εάν όμως δεν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα. Το Veravorin αντενδείκνυται όταν υπάρχει κακοήθης ή μεγαλοβλαστική αναιμία που οφείλεται σε έλλειψη της βιταμίνης B12 ή είναι αδιευκρίνιστης αιτιολογίας, γιατί, μπορεί να υπάρξει αιματολογική ύφεση, αλλά οι νευρολογικές εκδηλώσεις θα συνεχιστούν να εξελίσσονται. Δεν πρέπει να χορηγείται στην αναιμία νεοπλασιών, επειδή μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη του όγκου.

#### 2.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

##### 2.4.1 Γενικά:

Στην κατά λάθος χορήγηση υπερδοσολογίας ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος π.χ. methotrexate, θα πρέπει να χορηγούμε το Veravorin το συντομότερο δυνατόν. Καθώς αυξάνει το χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης του ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος και της χορήγησης του Veravorin μειώνεται η αποτελεσματικότητά του στην καταπολέμηση της τοξικότητας. Να μην χορηγείται ενδοραχιαία. Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων methotrexate στον ορό, έτσι ώστε να καθοριστεί η ιδανική δόση και η διάρκεια της θεραπείας με Veravorin. Καθυστερημένη αποβολή της methotrexate μπορεί να προκληθεί από συσσώρευση υγρού σε τρίτο χώρο του σώματος (π.χ. ασκτική ή πλευρική συλλογή), νεφρική ανεπάρκεια, ή ανεπαρκή ενυδάτωση. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να ενδείκνυνται υψηλότερες δόσεις Veravorin ή παρατεταμένη χορήγηση. Επειδή το διάλυμα Veravorin περιέχει ασβέστιο, δεν θα πρέπει να εγχύνονται ενδοφλεβίως περισσότερα από 160mg Veravorin ανά λεπτό. Η Veravorin ενισχύει την τοξικότητα της 5-FU. Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται ταυτόχρονα στην παρηγορική θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού, η δόση της 5-FU θα πρέπει να είναι χαμηλότερη από εκείνη που χορηγείται συνήθως. Παρόλο που τα τοξικά φαινόμενα, τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία συνδυασμού Veravorin και 5-FU, είναι ποιοτικώς όμοια με εκείνα τα οποία παρατηρούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μονοθεραπεία με 5-FU, η γαστρεντερική τοξικότητα (ιδιαίτερως στοματίτιδα και διάρροια) παρατηρείται συχνότερα και μπορεί να είναι πιο παρατεταμένης και σοβαρότερης μορφής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τον συνδυασμό. Η θεραπευτική αγωγή με Veravorin / 5-FU δεν πρέπει να αρχίζει ή να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα γαστρεντερικής τοξικότητας οποιασδήποτε σοβαρότητας, μέχρις ότου εξαφανιστούν αυτά τα συμπτώματα. Οι ασθενείς με διάρροια θα πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή μέχρις ότου σταματήσει η διάρροια διότι μπορεί να επέλθει ταχεία κλινική επιδείνωση έως και θάνατος. Σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν Veravorin έχουν σπάνια αναφερθεί επιληπτική κρίση ή και συγκοπή, συνήθως σε συνδυασμό με τη χορήγηση fluorouracilidene και ως επί το πλείστον σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ ή άλλους προδιαθεσιακούς παράγοντες. Δεν έχει πάντως τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική συσχέτιση. Θα πρέπει να προτιμάται η παρεντερική χορήγηση, σε σύγκριση με τη χορήγηση από το στόμα αν υπάρχει πιθανότητα ο ασθενής να κάνει έμετο, ή να μην απορροφήσει το calcium folinate. Το Veravorin δεν έχει καμία επίδραση στις μη αιματολογικές τοξικότητες της methotrexate όπως είναι η νεφροτοξικότητα που οφείλεται στην εναπόθεση του φαρμάκου ή και των μεταβολιτών στους νεφρούς. Το Veravorin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος π.χ. methotrexate ή φθοριοπυμιδίνες μόνο κάτω από την άμεση παρακολούθηση ενός κλινικού, έμπειρου στην χρήση χημειοθεραπευτικών κατά του καρκίνου.

**Εργαστηριακές εξετάσεις:** Ασθενείς που λαμβάνουν το Veravorin μετά από θεραπεία methotrexate, συμπεριλαμβανομένης και της υπερδοσολογίας ή της ελαττωμένης κθάρασης της methotrexate, θα πρέπει να υποβάλλονται σε μετρήσεις των επιπέδων κρεατινίνης και methotrexate του ορού σε 24ωρα διαστήματα. Η δοσολογία του Veravorin θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Οι ασθενείς σε θεραπεία με το συνδυασμό calcium folinate / 5-FU θα πρέπει να υποβάλλονται σε γενική εξέταση αίματος, με προσδιορισμό των επιμέρους λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, πριν από κάθε θεραπεία. Κατά την διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων θεραπείας η γενική εξέταση αίματος και η μέτρηση των επιμέρους λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε εβδομάδα και στη συνέχεια μια φορά σε κάθε κύκλο θεραπείας, κατά τον χρόνο του αναμενόμενου ναδρ του αριθμού των λευκοκυττάρων. Θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος των ηλεκτρολυτών και της ηπατικής λειτουργίας πριν από κάθε θεραπεία στους τρεις πρώτους κύκλους θεραπείας και στη συνέχεια πριν από κάθε δεύτερο κύκλο. Στους ασθενείς θα πρέπει να διενεργείται κλινική εξέταση πριν από την έναρξη του κάθε κύκλου θεραπείας, καθώς επίσης και κατάλληλη ακτινολογική εξέταση όπου απαιτείται. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται όταν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις εξέλιξης του όγκου.

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

**2.4.3 Χορήγηση κατά τη κύηση:** Δεν είναι βέβαιη η ασφάλεια της χρήσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα και έτσι δεν είναι γνωστό κατά πόσο μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo. Να χορηγείται μόνον όταν είναι απολύτως απαραίτητο.

**2.4.4 Χορήγηση κατά τη γαλουχία:** Δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται σε θηλάζουσα μητέρα.

**2.4.5 Χορήγηση στα παιδιά:** Η χρήση στα παιδιά πρέπει να γίνεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση, επειδή το φυλλικό οξύ σε μεγάλες ποσότητες, μπορεί να ανταγωνίζεται την αντιεπιληπτική δράση της φenoβαρbitάλης, φαινυτοΐνης και

πριδίνωση και να αυξήσει την συχνότητα των σπασμών στα παιδιά.

**2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις του φαρμάκου στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα.** Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προειδοποιήσεις.

**2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες:** Χορήγηση φυλλικού οξέος σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να εξουδετερώσει τις αντιεπιληπτικές δράσεις της phenobarbital, phenytoin και primidone και να αυξήσει τη συχνότητα κρίσεων σε ευαίσθητα παιδιά. Υψηλές δόσεις λευκορίνι μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της methotrexate που χορηγείται ενδοραχιαία. Το **Veravorin** ενισχύει την τοξικότητα της 5-FU (αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας και στοματίτιδας). Τα αντιυπελιπτικά, οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (τριμεθοπρίμη, μεθοτρεξάτη κλπ) και το αντιεπιληπτικό φάρμακο φαινοϊίνη μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στον οργανισμό. Πρέπει να αναφέρετε στο γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα.

**2.6 Δοσολογία:** Η ενέσιμη ξηρή σκόνη και τα ενέσιμα διαλύματα **Veravorin**, χορηγούνται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Ο ρυθμός της ενδοφλεβιακής χορήγησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 160mg/λεπτό. Να μην χορηγείται ενδοραχιαίως.

**Διάσωση με Veravorin μετά από θεραπεία με Methotrexate:** Η διάσωση με **Veravorin** σε δόση 15mg κάθε 6 ώρες για 10 ώρες, ξεκινά 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης methotrexate. Εάν υπάρχει τιξικότητα στο γαστρεντερικό, ναυτία ή έμετος, η λευκορίνη θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά (ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως). Τα επίπεδα κρεατινίνης και της methotrexate στον ορό θα πρέπει να μετρώνται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα. Η χορήγηση του **Veravorin**, η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων (pH 7,0 ή μεγαλύτερο) θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι τα επίπεδα της methotrexate να είναι μικρότερα από 0,05μmol. Η δοσολογία του **Veravorin** θα πρέπει να ρυθμίζεται, ή να παραιτείται η διάσωση με **Veravorin**, ανάλογα με τις οδηγίες του γιατρού. Ασθενείς που έχουν πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate είναι πιθανόν να αναπτύξουν αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία με **Veravorin**, απαιτείται συνεχής νεφρική ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, μέχρι τα επίπεδα methotrexate στον ορό να πέσουν κάτω από 0,05 μmol και να παρέλθει η νεφρική ανεπάρκεια. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή κλινική τοξικότητα, η διάσωση με **Veravorin** θα πρέπει να παραταθεί για 24 ώρες επιπλέον (συνολικά 14 δόσεις σε 84 ώρες). Θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ο ασθενής να λαμβάνει άλλα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με την methotrexate ή συνδέονται με τις λευκομαϊνίνες του ορού) όταν παρατηρούνται εργαστηριακές διαταραχές ή κλινικές τοξικότητες.

**Ανεπαρκής κάθαρση της methotrexate ή εσφαλμένη υπερδοσολογία:** Μετά από εσφαλμένη δοσολογία methotrexate, η διάσωση με λευκορίνη θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό. Η διάσωση με **Veravorin** πρέπει να αρχίζει εντός 24 ωρών από την έναρξη χορήγησης της methotrexate όταν υπάρχει καθυστέρηση της αποβολής, βλάβη "Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση". Θα πρέπει να χορηγείται **Veravorin** σε δόση 10mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή από το στόμα ανά βωρο, μέχρι τα επίπεδα της methotrexate στον ορό να είναι μικρότερα από 0,05μmol. Αν υπάρχει γαστρεντερική τοξικότητα, ναυτία ή έμετος, η λευκορίνη θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά. Να μην χορηγείται **Veravorin** ενδοραχιαίως. Θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα κρεατινίνης και methotrexate στον ορό ανά 24ωρα διαστήματα. Θα πρέπει να εφαρμόζεται ενυδάτωση και συγχρόνως αλκαλοποίηση των ούρων με διττανθρακικό νάτριο. Η δόση του διττανθρακικού νατρίου θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε τα ούρα να διατηρούνται σε pH 7 ή μεγαλύτερο.

**Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος:** Χορηγείται έως 1mg ημερησίως. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερη δοσολογία είναι πιο αποτελεσματική.

**Προχωρημένος ορθοκολικός καρκίνος:** Το **Veravorin** χορηγείται σε δόση 200mg/m<sup>2</sup> με βραδεία ενδοφλέβια ένεση και σε διάστημα όχι μικρότερο των τριών λεπτών. Κατόπιν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση 5-FU σε δόση 370mg/m<sup>2</sup>. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται κάθε μέρα για 5 ημέρες. Αυτό το 5ήμερο σχήμα θεραπείας μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων (28 ημερών) για 2 κύκλους θεραπείας και μετά να επαναλαμβάνεται ανά 4-5 εβδομάδες (28-35 ημέρες), με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει ανανήψει πλήρως από τα τοξικά αποτελέσματα των προηγούμενων κύκλων θεραπείας. Άλλα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα είναι: **Veravorin** 500mg/m<sup>2</sup> επινεφιαίας σάματος σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών και 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση ανά εβδομάδα για 6 εβδομάδες. **Veravorin** 20mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση και 5-FU 425mg/m<sup>2</sup> σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση επί 5 ημέρες επαναλαμβανόμενα ανά 4 εβδομάδες. Στους επόμενους θεραπευτικούς κύκλους, η δοσολογία της 5-FU θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την ανεκτικότητα του ασθενή στους προηγούμενους κύκλους. Η ημερήσια δοσολογία της 5-FU θα πρέπει να ελαττωθεί κατά 20% στους ασθενείς που παρουσίασαν μέτρια αιματολογική ή γαστρεντερική τοξικότητα στους προηγούμενους κύκλους, και κατά 30% στους ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή τοξικότητα. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν τοξικότητα στους προηγούμενους κύκλους, η δοσολογία της 5-FU μπορεί να αυξηθεί κατά 10%. Οι δοσολογίες του **Veravorin** δεν ρυθμίζονται ανάλογα με την τοξικότητα.

**2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:** Υπερβολική χορήγηση **Veravorin** μπορεί να εκμηδενώσει την χημειοθεραπευτική δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περιπτώσεις υπερβόσκωσης του δοσολογικού σχήματος μπορεί να προκληθούν γενικές αντιδράσεις υπεραιμοσφαιρίαιας όπως πυρετός, ουρτική αρθρίτιδα, αρθρική υπόταση, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμος, αναφυλακτικό shock. Ενημερώστε αμέσως τον θεράποντα γιατρό για να σας συστήσει τον τρόπο αντιμετώπισης της καταστάσεως.

**Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 7793777.**

**2.8 Αναπθύμνες ενέργειες:** Αλλεργική ευαισθητοποίηση, καθώς και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και κνίδωση, έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση λευκορίνι τόσο από το στόμα όσο και παρεντερικά. Καμία άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει αποδοθεί στην χρήση λευκορίνι αυτής καθ' αυτής. Κατά τη θεραπεία συνδυασμού με 5-FU, το προφίλ τοξικότητας της 5-FU ενισχύεται από τη λευκορίνη. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι στοματίτιδα, διάρροια και λευκοκυτοπενία, που μπορεί να είναι δόσοεξαρτώμενες. Σε ασθενείς με διάρροια, μπορεί να συμβεί ταχεία επιδείνωση της κατάστασης τους ως και θάνατος.

**2.9 Ασυμβατότητες:** Δεν είναι συμβατό με οξειδωτικούς παράγοντες.

**2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:** Αναγράφεται πάνω στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μη κάνετε χρήση του φαρμάκου. ΠΕΤΑΞΕ ΤΟ.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:** Να διατηρείται στο ψυγείο (από 2° C έως 8° C).

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:** 19-10-1999.

**2.13 Τι πρέπει να γνωρίζετε σε περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση:** Δεν εφαρμόζεται

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

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγούμενες να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το 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 ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέση 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 ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

**4. Τρόπος διάθεσης:** Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

**5. Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας:** α) Veravorin 100mg/10ml: 54113/01/20-3-2002  
β) Veravorin 200mg/20ml: 54112/01/20-3-2002

πριονίδωση και να αυξήσει την συχνότητα των σπασμών στα παιδιά.

**2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις του φαρμάκου στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα.** Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προειδοποιήσεις.

**2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες:** Χορήγηση φυλλικού οξέος σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να εξουδετερώσει τις αντιεπιληπτικές δράσεις της phenobarbital, phenytoin και primidone και να αυξήσει τη συχνότητα κρίσεων σε ευαίσθητα παιδιά. Υψηλές δόσεις λευκορίνι μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της methotrexate που χορηγείται ενδοραχιαία. Το **Veravorin** ενισχύει την τοξικότητα της 5-FU (αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης διάρροιας και στοματίτιδας). Τα αντιυπελιπτικά, οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος (τριμεθοπρίμη, μεθοτρεξάτη κλπ) και το αντιεπιληπτικό φάρμακο φαινοϊίνη μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια φυλλικού οξέος στον οργανισμό. Πρέπει να αναφέρετε στον γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα.

**2.6 Δοσολογία:** Η ενέσιμη ξηρή σκόνη και τα ενέσιμα διαλύματα **Veravorin**, χορηγούνται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως. Ο ρυθμός της ενδοφλεβιακής χορήγησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 160mg/λεπτό. Να μην χορηγείται ενδοραχιαίως.

**Διάσωση με Veravorin μετά από θεραπεία με Methotrexate:** Η διάσωση με **Veravorin** σε δόση 15mg κάθε 6 ώρες για 10 दिόρες, ξεκινά 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης methotrexate. Εάν υπάρχει τεικότητα στο γαστρεντερικό, ναυτία ή έμετος, η λευκορίνη θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά (ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως). Τα επίπεδα κρεατινίνης και της methotrexate στον ορό θα πρέπει να μετρώνται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα. Η χορήγηση του **Veravorin**, η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων (pH 7,0 ή μεγαλύτερο) θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι τα επίπεδα της methotrexate να είναι μικρότερα από 0,05μmol. Η δοσολογία του **Veravorin** θα πρέπει να ρυθμίζεται, ή να παραιτείται η διάσωση με **Veravorin**, ανάλογα με τις οδηγίες του γιατρού. Ασθενείς που έχουν πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate είναι πιθανόν να αναπτύξουν αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία με **Veravorin**, απαιτείται συνεχής νεφρική ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, μέχρι τα επίπεδα methotrexate στον ορό να πέσουν κάτω από 0,05 μmol και να παρέλθει η νεφρική ανεπάρκεια. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή κλινική τοξικότητα, η διάσωση με **Veravorin** θα πρέπει να παραταθεί για 24 ώρες επιπλέον (συνολικά 14 δόσεις σε 84 ώρες). Θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ο ασθενής να λαμβάνει άλλα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με την methotrexate ή συνδέονται με τις λευκοματίνες του ορού) όταν παρατηρούνται εργαστηριακές διαταραχές ή κλινικές τοξικότητες.

**Ανεπαρκής κάθαρση της methotrexate ή εσφαλμένη υπερδοσολογία:** Μετά από εσφαλμένη δοσολογία methotrexate, η διάσωση με λευκορίνη θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό. Η διάσωση με **Veravorin** πρέπει να αρχίζει εντός 24 ωρών από την έναρξη χορήγησης της methotrexate όταν υπάρχει καθυστέρηση της αποβολής, βλάβη "Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση". Θα πρέπει να χορηγείται **Veravorin** σε δόση 10mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή από το στόμα ανά βωρο, μέχρι τα επίπεδα της methotrexate στον ορό να είναι μικρότερα από 0,05μmol. Αν υπάρχει γαστρεντερική τοξικότητα, ναυτία ή έμετος, η λευκορίνη θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά. Να μην χορηγείται **Veravorin** ενδοραχιαίως. Θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα κρεατινίνης και methotrexate στον ορό ανά 24ωρα διαστήματα. Θα πρέπει να εφαρμόζεται ενυδάτωση και συγχρόνως αλκαλοποίηση των ούρων με διττανθρακικό νάτριο. Η δόση του διττανθρακικού νατρίου θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε τα ούρα να διατηρούνται σε pH 7 ή μεγαλύτερο.

**Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος:** Χορηγείται έως 1mg ημερησίως. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερη δοσολογία είναι πιο αποτελεσματική.

**Προχωρημένος ορθοκολικός καρκίνος:** Το **Veravorin** χορηγείται σε δόση 200mg/m<sup>2</sup> με βραδεία ενδοφλέβια ένεση και σε διάστημα όχι μικρότερο των τριών λεπτών. Κατόπιν χορηγείται ενδοφλέβια ένεση 5-FU σε δόση 370mg/m<sup>2</sup>. Η θεραπεία επαναλαμβάνεται κάθε μέρα για 5 ημέρες. Αυτό το 5ήμερο σχήμα θεραπείας μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων (28 ημερών) για 2 κύκλους θεραπείας και μετά να επαναλαμβάνεται ανά 4-5 εβδομάδες (28-35 ημέρες), με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει ανανήψει πλήρως από τα τοξικά αποτελέσματα των προηγούμενων κύκλων θεραπείας. Άλλα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα είναι: **Veravorin** 500mg/m<sup>2</sup> επινεφραίας σώματος σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών και 5-FU 600mg/m<sup>2</sup> σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση ανά εβδομάδα για 6 εβδομάδες. **Veravorin** 20mg/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση και 5-FU 425mg/m<sup>2</sup> σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση επί 5 ημέρες επαναλαμβανόμενα ανά 4 εβδομάδες. Στους επόμενους θεραπευτικούς κύκλους, η δοσολογία της 5-FU θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την ανεκτικότητα του ασθενή στους προηγούμενους κύκλους. Η ημερήσια δοσολογία της 5-FU θα πρέπει να ελαττωθεί κατά 20% στους ασθενείς που παρουσίασαν μέτρια αιματολογική ή γαστρεντερική τοξικότητα στους προηγούμενους κύκλους, και κατά 30% στους ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή τοξικότητα. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν τοξικότητα στους προηγούμενους κύκλους, η δοσολογία της 5-FU μπορεί να αυξηθεί κατά 10%. Οι δοσολογίες του **Veravorin** δεν ρυθμίζονται ανάλογα με την τοξικότητα.

**2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:** Υπερβολική χορήγηση **Veravorin** μπορεί να εκμηδενώσει την χημειοθεραπευτική δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περιπτώσεις υπερβόσεως του δοσολογικού σχήματος μπορεί να προκληθούν γενικές αντιδράσεις υπεραισθησίας όπως πυρετός, ουρτικάρια, αρθρική υπόταση, ταχυκαρδία, βρογχόσπασμος, αναφυλακτικό shock. Ενημερώστε αμέσως τον θεράποντα γιατρό για να σας συστήσει τον τρόπο αντιμετώπισης της κατάστασης.

**Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 7793777.**

**2.8 Αναπθύμντες ενέργειες:** Αλλεργική ευαισθητοποίηση, καθώς και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και κνίδωση, έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση λευκορίνη τόσο από το στόμα όσο και παρεντερικά. Καμία άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει αποδοθεί στην χρήση λευκορίνη αυτής καθ' αυτής. Κατά τη θεραπεία συνδυασμού με 5-FU, το προφίλ τοξικότητας της 5-FU ενισχύεται από τη λευκορίνη. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι στοματίτιδα, διάρροια και λευκοκυτοπενία, που μπορεί να είναι δόσοεξαρτώμενες. Σε ασθενείς με διάρροια, μπορεί να συμβεί ταχεία επιδείνωση της κατάστασης τους ως και θάνατος.

**2.9 Ασυμβατότητες:** Δεν είναι συμβατό με οξειδωτικούς παράγοντες.

**2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:** Αναγράφεται πάνω στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μη κάνετε χρήση του φαρμάκου. ΠΕΤΑΞΕ ΤΟ.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:** Να διατηρείται στο ψυγείο (από 2° C έως 8° C).

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:** 19-10-1999.

**2.13 Τι πρέπει να γνωρίζετε σε περίπτωση που παραλείψατε να πάρετε κάποια δόση:** Δεν εφαρμόζεται

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

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγούμενες να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το 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 ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέση 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 ήδη έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

**4. Τρόπος διάθεσης:** Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

**5. Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας:** α) Veravorin 100mg/10ml: 54113/01/20-3-2002  
β) Veravorin 200mg/20ml: 54112/01/20-3-2002