

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 54,65 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 50 mg levofolinske kisline.

Ena 1-mililitrska viala vsebuje 54,65 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 50 mg levofolinske kisline.

Ena 4-mililitrska viala vsebuje 218,6 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 200 mg levofolinske kisline.

Ena 9-mililitrska viala vsebuje 491,85 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 450 mg levofolinske kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/infundiranje.

Rahlo rumena, bistra raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Dinatrijev levofolinat je indiciran:

- za zmanjševanje toksičnosti in preprečevanje delovanja antagonistov folne kisline, kot je na primer metotreksat pri citotoksičnem zdravljenju ter prevelikem odmerjanju pri odraslih in otrocih;
- v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri citotoksičnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dinatrijev levofolinat v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri citotoksičnem zdravljenju

Kombinirano uporabo dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila mora izvajati zdravnik z izkušnjami s kombinacijo folinatov in 5-fluorouracila pri citotoksičnem zdravljenju.

Uporabljajo se različni režimi in odmerki, pri tem pa za nobeno odmerjanje niso dokazali, da je optimalno. Pri odraslih in starejših bolnikih so pri zdravljenju napredovalega ali metastatskega kolorektalnega raka uporabljali naslednje režime zdravljenja, ki so tukaj navedeni kot primeri.

Dvomesečni režim: 100 mg/m² levofolinske kisline (= 109,3 mg/m² dinatrijevega levofolinata) z dvournim intravenskim infundiranjem, nato bolus 400 mg/m² 5-fluorouracila in 22-urno infundiranje 5-fluorouracila (600 mg/m²) dva zaporedna dneva, vsaka dva tedna, prvi in drugi dan.

Tedenski režim: 10 mg/m² levofolinske kisline (= 10,93 mg/m² dinatrijevega levofolinata) v obliki bolusne *iv.* injekcije ali dvourni intravenski infundiranje 100 do 250 mg/m² levofolinske kisline (= 109,3 mg/m² do 273,25 mg/m² dinatrijevega levofolinata) plus 500 mg/m² 5-fluorouracila v obliki *iv.* bolusne injekcije na sredi ali ob koncu infundiranja dinatrijevega levofolinata.

Mesečni režim: 10 mg/m² levofolinske kisline (= 10,93 mg/m² dinatrijevega levofolinata) v obliki bolusne *iv.* injekcije ali dvourni intravenski infundiranje 100 do 250 mg/m² levofolinske kisline (= 109,3 mg/m² do 273,25 mg/m² dinatrijevega levofolinata), nato takoj 425 ali 370 mg/m² 5-fluorouracila v obliki *iv.* bolusne injekcije pet zaporednih dni.

Dinatrijev levofolinat se lahko varno meša s 5-fluorouracilom v eni infuzijski vrečki ali črpalki, brez tveganja za nastanek precipitacije in zamašitve katetra (glejte poglavje 6.6). Kombinirano infuzijo dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila lahko uporabimo tudi v režimih zdravljenja, ki vsebujejo oksaliplatin in/ali irinotekan.

Pri kombiniranem zdravljenju s 5-fluorouracilom bo morda treba prilagoditi odmerek 5-fluorouracila in interval brez zdravljenja glede na stanje bolnika, klinični odziv in toksične učinke, ki omejujejo odmerek, kot je navedeno v informacijah o zdravilu za 5-fluorouracil. Zmanjšanje odmerka dinatrijevega levofolinata ni potrebno.

Število ponovitev ciklov zdravljenja je odvisno od zdravnikove presoje.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi teh kombinacij ni na voljo.

Reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom pri zdravljenju z metotreksatom

Režim odmerjanja reševalnega zdravljenja z dinatrijevim levofolinatom je odvisen predvsem od odmerjanja in načina uporabe zmerne ali velikega odmerka metotreksata, zato pri reševalnem zdravljenju protokol odmerjanja metotreksata narekuje režim odmerjanja dinatrijevega levofolinata. Zato se je pri odmerjanju in načinu uporabe dinatrijevega levofolinata najbolje sklicevati na uporabljeni protokol za odmerjanje zmerne ali velikega odmerka metotreksata.

Naslednje smernice so lahko primer režimov, ki se uporabljajo pri odraslih, starejših bolnikih in otrocih:

Pri bolnikih s sindromi malabsorpcije ali drugimi boleznimi prebavil, pri katerih enteralna absorpcija ni zagotovljena, je treba reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom izvajati parenteralno. Odmerke, večje od 12,5 do 25 mg levofolinske kisline, je treba dajati parenteralno zaradi nasičene enteralne absorpcije dinatrijevega levofolinata.

Reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom je nujno, kadar se metotreksat daje v odmerkih, ki presegajo 500 mg/m² telesne površine, pri odmerkih od 100 do 500 mg/m² telesne površine pa je treba pretehtati možnost reševalnega zdravljenja.

Odmerek in trajanje reševalnega zdravljenja z dinatrijevim levofolinatom sta odvisna predvsem od vrste in odmerjanja zdravljenja z metotreksatom, pojava simptomov toksičnosti in posameznikove zmogljivosti izločanja metotreksata. Praviloma je prvi odmerek levofolinske kisline 7,5 mg (3–6 mg/m²), daje pa se 12 do 24 ur (največ 24 ur) po začetku infundiranja metotreksata. V 72-urnem obdobju se isti odmerek daje vsakih 6 ur. Po več parenteralnih odmerkih se lahko začne zdravljenje s peroralnim odmerjanjem.

Poleg uporabe dinatrijevega levofolinata so pomembni tudi ukrepi, ki zagotavljajo hitro izločanje metotreksata.

Ti ukrepi so:

a) alkalizacija urina, ki zagotavlja vrednost pH v urinu nad 7,0, pred infundiranjem metotreksata (za povečanje topnosti metotreksata in njegovih presnovkov);

b) vzdrževanje količine izločenega urina 1.800–2.000 cm³/m²/24 h s povečanjem vnosa tekočine po peroralni ali intravenski poti drugi, tretji in četrti dan po zdravljenju z metotreksatom;

c) koncentracijo metotreksata v plazmi, sečninski dušik v krvi in kreatinin je treba meriti drugi, tretji in četrti dan.

Te ukrepe je treba izvajati, dokler se raven metotreksata v plazmi ne zmanjša na manj kot 10⁻⁷ molov (0,1 µM).

Pri nekaterih bolnikih se lahko upočasni izločanje metotreksata. To je lahko posledica kopičenja v tretjem prostoru (kot na primer pri ascitesu ali plevralnem izlivu), ledvične insuficience ali neustrezne hidracije. V takih okoliščinah so lahko indicirani večji odmerki dinatrijevega levofolinata ali dolgotrajna uporaba. Pri bolnikih, pri katerih pride do zapoznelega zgodnjega izločanja metotreksata, se zelo verjetno razvije reverzibilna ledvična odpoved.

48 ur po začetku infundiranja metotreksata je treba izmeriti preostalo koncentracijo metotreksata. Če je preostala koncentracija metotreksata > 0,5 µmol/l, je treba odmerjanje dinatrijevega levofolinata prilagoditi skladno z naslednjo tabelo:

Koncentracija preostalega metotreksata 48 ur po začetku dajanja metotreksata:	Dodatna količina levofolinske kisline, ki jo je treba odmerjati 48 ur vsakih 6 ur ali dokler se koncentracija metotreksata ne zmanjša pod 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m ²

Način uporabe

Dinatrijev levofolinat se uporablja intravensko, bodisi nerazredčen z injekcijo bodisi z infuzijo po redčenju. **Dinatrijev levofolinat se ne sme uporabljati intratekalno.**

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dinatrijev levofolinat ni primeren za zdravljenje perniciozne anemije ali drugih anemij, ki jih povzroča pomanjkanje vitamina B₁₂. Čeprav lahko pride do hematoloških remisij, nevrološke manifestacije ostanejo progresivne.

Kombinacija dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila ni indicirana pri:

- obstoječih kontraindikacijah za 5-fluorouracil,
- hudi diareji.

Zdravljenje s kombinacijo dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila se ne sme začeti ali nadaljevati pri bolnikih, ki imajo simptome gastrointestinalne toksičnosti katere koli stopnje, dokler ti simptomi popolnoma ne izginejo. Bolnike z diarejo je treba spremljati posebno pozorno, dokler diareja ne izgine, saj lahko pride do hitrega kliničnega poslabšanja, ki lahko povzroči smrt (glejte tudi poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Glede uporabe dinatrijevega levofolinata skupaj z metotreksatom ali 5-fluorouracilom med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.6, ter povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo metotreksat in 5-fluorouracil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dinatrijev levofolinat se sme dajati samo intravensko, bodisi nerazredčen z injiciranjem ali z infundiranjem po redčenju, prav tako pa se ne sme dajati intratekalno. Pri intratekalnem odmerjanju folinske kisline po intratekalnem prevelikem odmerjanju metotreksata, so poročali o smrti.

Splošno

Dinatrijev levofolinat se sme uporabljati z metotreksatom ali 5-fluorouracilom samo pod neposrednim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri uporabi kemoterapevtikov za zdravljenje raka.

Zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom lahko prikrije perniciozne anemije ali drugih anemije, ki jih povzroča pomanjkanje vitamina B₁₂.

Mnoga citotoksična zdravila – neposredni ali posredni zaviralci sinteze DNA – povzročajo makrocitozo (hidroksikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tiogvanin). Tovrstne makrocitoze se ne sme zdraviti z dinatrijevim levofolinatom.

Bolniki z epilepsijo

Pri bolnikih z epilepsijo, ki se zdravijo s fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom in suksinimidi obstaja tveganje za povečano pogostnost epileptičnih napadov zaradi zmanjšanih koncentracij antiepileptikov v plazmi. Priporočen je klinični nadzor, po možnosti spremljanje koncentracije antiepileptikov v plazmi in po potrebi prilagoditev odmerka antiepileptika med uporabo dinatrijevega levofolinata in po njeni prekinitvi (glejte poglavje 4.5).

Dinatrijev levofolinat /5-fluorouracil

V kombiniranem režimu s 5-fluorouracilom lahko dinatrijev levofolinat profil toksičnosti 5-fluorouracila okrepi ali spremeni, še posebej pri starejših bolnikih ali oslabljenih bolnikih. Najpogostejše manifestacije so levkopenija, mukozitis, stomatitis in/ali diareja, ki lahko omejuje odmere. Pri uporabi kombinacije dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila je treba odmerek 5-fluorouracila, če gre za toksičnost, zmanjšati bolj kot pri uporabi 5-fluorouracila samega.

Gastrointestinalne toksičnosti so pogostejše in so lahko hujše ali celo smrtno nevarne (zlasti stomatitis in diareja). V hudih primerih je potrebno prenehati zdravljenje z 5-fluorouracilom in dinatrijevim levofolinatom ter uvesti podporno intravensko zdravljenje.

Kombinirano zdravljenje s 5-fluorouracilom/dinatrijevim levofolinatom se ne sme začeti ali nadaljevati pri bolnikih s simptomi gastrointestinalne toksičnosti, ne glede na njihovo stopnjo, dokler ti simptomi ne izginejo popolnoma.

Diareja je lahko znak gastrointestinalne toksičnosti, zato je treba bolnike z diarejo pozorno opazovati, dokler simptomi popolnoma ne izginejo, saj lahko pride do hitrega kliničnega poslabšanja, ki lahko povzroči smrt. Če se pojavita diareja in/ali stomatitis, je priporočljivo zmanjšati odmerek

spc (SI) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2026

JAZMP-II/031 - 27. 3. 2026

5-fluorouracila, dokler simptomi ne izginejo popolnoma. K tem toksičnim učinkom so zlasti nagnjeni starejši bolniki s slabim fizičnim stanjem zaradi svoje bolezni. Zato je pri zdravljenju takih bolnikov potrebna posebna previdnost.

Bolnikom je treba svetovati, da se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pojavi stomatitis (blage do zmerne razjede) in/ali diareja (vodeno blato ali izločanje blata) dvakrat na dan (glejte tudi poglavje 4.2).

Posebna previdnost je potrebna pri zdravljenju starejših ali oslabeledih bolnikov ali bolnikov, ki so bili podvrženi radioterapiji, saj je lahko tveganje za hudo toksičnost pri teh bolnikih povečano, pri teh bolnikih je priporočeno začeti odmerjanje 5-fluorouracila z manjšim odmerkom.

Dinatrijev levofolinat/metotreksat

Dinatrijevega levofolinata se ne sme dajati sočasno z antagonistom folne kisline z delovanjem na novotvorbe (npr. metotreksatom) za spreminjanje ali odpravljanje klinične toksičnosti, saj se lahko terapevtski učinek antagonist izniči, razen kadar gre za preveliko odmerjanje antagonist folne kisline (glejte spodaj).

Za podrobnosti o zmanjševanju toksičnosti metotreksata glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metotreksat.

Nenamerno preveliko odmerjanje antagonist folata, kot je na primer metotreksat, je treba zdraviti hitro in nujno. Ko se časovni interval med uporabo metotreksata in reševalnega zdravljenja z dinatrijevim levofolinatom povečuje, se učinkovitost dinatrijevega levofolinata pri preprečevanju toksičnosti zmanjšuje. Spremljanje koncentracije metotreksata v serumu je nujno za določanje optimalnega odmerka in trajanja zdravljenja z dinatrijevim levofolinatom. Upočasnjeno izločanje metotreksata je lahko posledica kopičenja v tretjem prostoru (kot na primer pri ascitesu ali plevralnem izlivu), ledvične insuficience, neustrezne hidracije ali uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil ali salicilatov. V takih okoliščinah so lahko indicirani večji odmerki dinatrijevega levofolinata ali njegova dolgotrajna uporaba.

Dinatrijev levofolinat nima učinka na nehematološko toksičnost metotreksata, kot je na primer nefrotoksičnost zaradi precipitacije metotreksata in/ali njegovih presnovkov v ledvicah. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi upočasnjeno zgodnje izločanje metotreksata, bo verjetno prišlo do reverzibilne ledvične odpovedi in vseh toksičnosti, povezanih z metotreksatom (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za metotreksat). Prisotnost obstoječe ledvične insuficience ali ledvične insuficience, sprožene z metotreksatom, je lahko povezana z upočasnim izločanjem metotreksata in lahko poveča potrebo po večjih odmerkih levofolinske kisline ali njeni daljši uporabi dinatrijevega levofolinata.

Prevelikim odmerkom dinatrijevega levofolinata se je treba izogibati, saj lahko ovirajo protitumorsko delovanje metotreksata, zlasti pri tumorjih osrednjega živčevja, kjer se dinatrijev folinat kopiči po ponavljajočem se odmerjanju.

Odpornost na metotreksat kot rezultat zmanjšane transporta čez membrano kaže tudi na odpornost na folinsko kislino, saj obe zdravili uporabljata isti transportni sistem.

Možnost, da bolnik jemlje druga zdravila, ki medsebojno delujejo z metotreksatom (npr. zdravila, ki lahko ovirajo izločanje metotreksata ali njegovo vezavo na serumski albumin), je treba vedno upoštevati, kadar se pojavijo nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav ali klinična toksičnost.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dinatrijev levofolinat je antidot antagonistov folne kisline, na primer metotreksata. Po uporabi metotreksata lahko preveliko odmerjanje dinatrijevega levofolinata prepreči učinek zdravljenja z metotreksatom ("pretirano reševanje").

Kadar se dinatrijev levofolinat daje skupaj z antagonistom folne kisline (npr. kotrimoksazolom ali pirimetaminom), se lahko učinkovitost antagonista folne kisline zmanjša ali popolnoma nevtralizira.

Sočasna uporaba dinatrijevega levofolinata s 5-fluorouracilom je pokazala izboljšanje učinkovitosti in toksičnosti 5-fluorouracila. Pri uporabi 600 mg/m² 5-fluorouracila (kot *iv.* bolus enkrat na teden) skupaj z dinatrijevim levofolinatom so opazili smrtno nevarne diareje. Pri uporabi kombinacije dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila je treba odmerek 5-fluorouracila zmanjšati bolj kot pri uporabi 5-fluorouracila samega (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Dinatrijev levofolinat lahko zmanjša učinek antiepileptičnih snovi: fenobarbitala, primidona, fenitoina in suksinimidov, ter lahko poveča pogostnost epileptičnih napadov (zmanjšanje ravni encimskih induktorskih antiepileptikov lahko opazimo, ker se jetrna presnova poveča, saj so folati eni od kofaktorjev) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni in dobro nadzorovani klinični študij, opravljenih pri nosečnicah ali ženskah, ki dojijo, ni. Formalnih študij reproduktivne toksičnosti dinatrijevega levofolinata pri živalih niso opravili. Ni znakov, ki bi kazali da folinska kislina povzroča škodljive učinke, če se uporablja med nosečnostjo. Med nosečnostjo se sme metotreksat uporabljati le za stroge indikacije, pri tem pa je treba pretehtati koristi zdravila za mater in morebitno tveganje za plod. Če se zdravljenje z metotreksatom ali drugim antagonistom folata izvaja kljub nosečnosti, omejitev pri uporabi dinatrijevega levofolinata za zmanjševanje toksičnosti ali preprečevanje učinkov ni.

Uporaba 5-fluorouracila med nosečnostjo in dojenjem je na splošno kontraindicirana; to velja tudi za kombinirano uporabo dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila.

Glejte tudi povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki vsebujejo metotreksat, druge antagoniste folata in 5-fluorouracil.

Dojenje

Ni znano, ali se dinatrijev levofolinat izloča v materino mleko. Dinatrijev levofolinat se sam lahko uporablja med dojenjem, kadar glede na terapevtske indikacije zdravnik oceni, da je to nujno. Vendar pa se metotreksat ali 5-fluorouracil izločata v materino mleko, obe zdravilni učinkovini pa sta kontraindicirani med dojenjem. Pred začetkom takega zdravljenja je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Ni razpoložljivih podatkov o vplivu folinske kisline na samo plodnost in splošno sposobnost razmnoževanja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dinatrijev levofolinat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Verjetno splošno stanje bolnika pomembneje vpliva kot kakršni koli učinki, ki jih povzroči zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnost

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Vse terapevtske indikacije

Bolezni imunskega sistema	<u>Zelo redki</u> Alergijske reakcije, vključno z anafilaktoidnimi/anafilaktičnimi reakcijami in urtikarijo
Psihiatrične motnje	<u>Redki</u> Insomnija, agitacija in depresija po velikih odmerkih
Bolezni živčevja	<u>Redki</u> Povečanje pogostnosti epileptičnih napadov pri epileptikih (glejte tudi poglavje 4.5)
Bolezni prebavil	<u>Redki</u> Bolezni prebavil po velikih odmerkih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Občasni</u> Po uporabi dinatrijevega levofolinata v obliki raztopine za injiciranje so opazili zvišano telesno temperaturo.

Kombinirano zdravljenje s 5-fluorouracilom:

Na splošno je varnostni profil odvisen od uporabljenega režima odmerjanja 5-fluorouracila zaradi okrepitev toksičnih učinkov, ki jih povzroča 5-fluorouracil.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<u>Zelo pogosti</u> Odpoved kostnega mozga, vključno s smrtnimi primeri
Presnovne in prehranske motnje	<u>Neznana pogostnost</u> Hiperamoniemija
Bolezni kože in podkožja	<u>Občasni</u> Palmarno-plantarna eritrodisestezija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>Zelo pogosti</u> Mukozitis, vključno s stomatitisom in heilitisom. Izid mukozitisa je bil včasih smrten

Mesečni režim:

Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> Bruhanje in navzea
------------------	---

Brez okrepitev drugih toksičnih učinkov, ki jih povzroča 5-fluorouracil (npr. nevrotoksičnosti).

Tedenski režim:

Bolezni prebavil	<u>Zelo pogosti</u> Driska pri višjih stopnjah toksičnosti in dehidracija, ki lahko povzroči hospitalizacijo ali celo smrt.
------------------	--

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so prejeli bistveno več dinatrijevega levofolinata, kot je priporočeni odmerek, niso poročali o posledicah. Specifičen antidot ne obstaja.

Pri uporabi metotreksata lahko preveliko odmerjanje dinatrijevega levofolinata povzroči zmanjšanje učinka metotreksata ("pretirano reševanje").

Če pride do prevelikega odmerjanja kombinacije 5-fluorouracila in dinatrijevega levofolinata, je treba upoštevati navodila za ukrepanje pri prevelikem odmerjanju 5-fluorouracila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaščito organizma pred toksičnostjo citostatikov, oznaka ATC: V03AF10

Mehanizem delovanja

Folinska kislina je formilni derivat tetrahidrofolne kisline, tj. aktivne oblike folne kisline.

Levofolinska kislina je biološko aktivna l-izomera racematne folinske kisline. Sodeluje v različnih presnovnih procesih, vključno s sintezo purinov, sintezo pirimidinskih nukleotidov in presnovo aminokislin.

Farmakodinamični učinki

Biokemijska utemeljitev za reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom pri zdravljenju z metotreksatom

Levofolinska kislina se pogosto uporablja za zmanjševanje toksičnosti in preprečevanje delovanja antagonistov folata, kot je metotreksat. Levofolinska kislina in antagonisti folata si delijo isto nosilno beljakovino za membranski transport in tekmujejo za transport v celice, zato spodbuja efluks antagonistov folata. Z obnavljanjem zmanjšane količine folata tudi ščiti celice pred učinki antagonistov folata. Levofolinska kislina ne potrebuje redukcije z encimom dihidrofolat reduktazo. Zato deluje kot predreducirani vir H4 folata; torej lahko obide blokado za antagoniste folata, ki jo predstavlja dihidrofolat reduktaza, in preskrbi vir različnih koencimskih oblik folne kisline.

Biokemijska utemeljitev uporabe kombinacije dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila

5-fluorouracil lahko zavre sintezo DNA z vezavo na encim timidilat sintetazo. Pri kombinirani uporabi dinatrijevega levofolinata in 5-fluorouracila nastane stabilni ternarni kompleks, ki ga tvorijo timidilat sintetaza, 5-fluorodeoksi-uridinmonofosfat in 5,10-metilentetrahidrofolat. To povzroči podaljšano blokado timidilat sintetaze z okrepljeno inhibicijo biosinteze DNA ter posledično povečano citotoksičnost kot pri monoterapiji s 5-fluorouracilom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dinatrijev levofolinat je biološko ekvivalenten kalcijevemu levofolinatu in racematnemu dinatrijevemu folinatu glede koncentracije levofolinske kisline in glavnega aktivnega presnovka, 5-metiltetrahidrofolne kisline v plazmi po intravenski uporabi enakega molskega odmerka aktivne izomere.

Porazdelitev

Vezava levofolinske kisline na beljakovine je približno 27-odstotna. Volumen porazdelitve je približno 17,5 litra.

Biotransformacija

Aktivna izomerna oblika levofolinske kisline (l-5-formiltetrahidrofolna kislina) se v jetrih hitro presnavlja v 5-metiltetrahidrofolno kislino. Domnevajo, da ta pretvorba ni povezana s prisotnostjo dihidrofolat reduktaze.

Izločanje

Približno 20 % intravenskega odmerka se izloči kot nespremenjena levofolinska kislina z urinom. Očistek levofolinske kisline je približno 205 ml/min. Po intravenski uporabi je razpolovni čas levofolinske kisline 0,5 ure, aktivnega presnovka, 5-metiltetrahidrofolne kisline, pa 6,5 ure.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Preskusov toksičnosti kombinirane uporabe s 5-fluorouracilom niso opravili. Drugih podatkov, pomembnih za zdravnika, ki predpisuje zdravilo, ki niso že navedeni v drugih ustreznih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po mešanju s 5-fluorouracilom ali redčenju z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotno) ali 5-odstotno raztopino glukoze (glejte poglavje 6.6):
raztopina ostane kemično in fizično stabilna 72 ur, če je shranjena pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Zaradi mikrobioloških razlogov je treba zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viale iz brezbarvnega stekla vrste I z zamaški iz bromobutilne gume in aluminijastimi pokrovi "flip-off".

Velikosti pakiranj: viale z 1 ml, 4 ml ali 9 ml raztopine za injiciranje/infundiranje v pakiranjih po 1 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Levofolic se daje intravensko; injicira se nerazredčena ali pa se infundira po redčenju. Priprava raztopine za infundiranje mora potekati v aseptičnih pogojih. Raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko razredči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotno) ali 5-odstotno raztopino glukoze.

Zdravilo Levofolic je združljivo s 5-fluorouracilom.

Uporabljate lahko le bistro raztopino brez vidnih delcev.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/00918/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.07.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 09.09.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 03. 2026