

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 54,65 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 50 mg levofoliinihappoa.

Yksi 1 ml:n injektio-pullo sisältää 54,65 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 50 mg levofoliinihappoa.

Yksi 4 ml:n injektio-pullo sisältää 218,6 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 200 mg levofoliinihappoa.

Yksi 9 ml:n injektio-pullo sisältää 491,85 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 450 mg levofoliinihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infusioneste, liuos

Hieman kellertävä, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dinatriumlevofolinaatti on indisoitu käytettäväksi

- foolihapon antagonistien kuten metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi ja estämään niiden vaikutusta sytotoksisessa hoidossa sekä yliannostustapauksissa aikuisilla ja lapsilla;
- yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytotoksisessa hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dinatriumlevofolinaatti yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytotoksisessa hoidossa

Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa saavat antaa yksinomaan lääkärit, joilla on kokemusta folinaattien ja 5-fluorourasiilin yhdistämisestä sytotoksisessa hoidossa.

Käytössä on eri hoito-ohjelmia ja annoksia mutta minkään annoksen ei ole osoitettu olevan optimaalinen. Alla on lueteltu esimerkkejä hoito-ohjelmista, joita on käytetty pitkälle edenneen tai metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa aikuisilla ja iäkkäillä potilailla.

Kaksi kertaa kuukaudessa tapahtuva hoito: 100 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) kahden tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen 400 mg/m²:n bolusannos 5-fluorourasiilia ja 22 tunnin mittainen infuusio 5-fluorourasiilia (600 mg/m²) kahtena perättäisenä päivänä, joka toinen viikko päivinä 1 ja 2.

Viikkoannostus: 10 mg/m² levofoliinihappoa (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 100 - 250 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² - 273,25 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) 2 tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona kesellä dinatriumlevofolinaatti-infuusiota tai sen päätyttyä.

Kuukausiannostus: 10 mg/m² levofoliinihappoa (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 100 - 250 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² - 273,25 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) 2 tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen välittömästi 425 tai 370 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona 5 perättäisenä päivänä.

Yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin kanssa saattaa olla välttämätöntä muuttaa 5-fluorourasiilin annosta ja hoitojen väliin jäävää aikaa riippuen potilaan tilasta, kliinisestä vasteesta ja annosta rajoittavasta toksisuudesta, siten kuin 5-fluorourasiilin tuotetiedoissa on selostettu. Dinatriumlevofolinaatin annosta ei ole tarpeen alentaa.

Toistettavien hoitajaksojen lukumäärä on hoitavan lääkärin päätettävissä.

Pediatriset potilaat

Tietoja näiden yhdistelmien käytöstä ei ole saatavana.

Dinatriumlevofolinaattisuojaus metotreksaattihoidossa

Koska dinatriumlevofolinaattisuojauksen annos riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keskisuurina tai suurina annoksina, metotreksaattihoidon protokolla määrää dinatriumlevofolinaattisuojauksen annosohjeet. Siksi dinatriumlevofolinaatin annostus ja antotapa on parasta perustaa keskisuuri- ja suuriannoksiseen metotreksaattiprotokollaan.

Seuraavat ohjeet kuvaavat aikuisilla, iäkkäillä potilailla ja lapsilla käytettyjä hoito-ohjelmia:

Dinatriumlevofolinaattisuojaus on toteutettava parenteraalisesti annostellen potilailla, joilla on malabsorptio-oireyhtymiä tai muita gastrointestinaalisia sairauksia, joissa enteraalista imeytymistä ei voida varmistaa.

Yli 12,5 – 25 mg:n suuriset levofoliinihappoannokset tulee antaa parenteraalisesti dinatriumlevofolinaatin saturoituvan enteraalisen imeytymisen vuoksi.

Dinatriumlevofolinaattisuojaus on välttämätöntä kun metotreksaattia annetaan käyttämällä annoksia jotka ylittävät 500 mg/m² kehon pinta-alaa kohti ja sen antamista tulee harkita, kun käytetään annoksia 100 mg – 500 mg/m² kehon pinta-alaa kohti.

Dinatriumlevofolinaatin suojaushoidon annos ja kestoaika riippuvat pääasiassa metotreksaattihoidon tyypistä ja annostuksesta, toksisuusoireiden esiintymisestä ja metotreksaatin yksilöllisestä erityskapasiteetista. Yleensä levofoliinihapon ensimmäinen annos on 7,5 mg (3 - 6 mg/m²), joka annetaan 12 – 24 tunnin (viimeistään 24 tunnin) kuluttua metotreksaatti-infuusion aloittamisesta. Sama annos annetaan 6 tunnin välein koko 72 tunnin jakson ajan. Useiden parenteraalisten annosten jälkeen hoito voidaan vaihtaa suun kautta annettavaan muotoon.

Dinatriumlevofolinaatin annostelun lisäksi ovat metotreksaatin nopean erittymisen varmistavat toimenpiteet tärkeitä.

Näitä toimenpiteitä ovat:

a. Virtsan alkaloiminen (metotreksaatin ja sen metaboliittien liukenemisen lisäämiseksi), jotta virtsan pH ennen metotreksaatti-infuusiota on suurempi kuin 7,0.

b. Huolehdittava, että virtsamäärä on 1800 – 2000 ml/m²/24 h lisäämällä suun kautta tai laskimonsisäisesti annosteltavia nesteitä metotreksaattihoidon jälkeisinä päivinä 2, 3 ja 4.

c. Plasman metotreksaattipitoisuus sekä veren ureatyyppi (BUN) ja kreatiini tulee mitata päivinä 2, 3 ja 4.

Näitä toimenpiteitä on jatkettava kunnes metotreksaatin plasmapitoisuus on vähemmän kuin 10⁻⁷ mol/l (0,1 µM).

Joillakin potilailla voidaan todeta metotreksaatin erittymisen pitkittymistä. Tämä voi johtua kertymisestä kolmanteen tilaan (esim. askiitti tai pleuraeffuusio), munuaisten vajaatoiminnasta tai riittämättömästä nesteytyksestä. Tällaisissa olosuhteissa saattavat suuremmat dinatriumlevofolinaattiannokset tai pidennetty annostelu olla tarpeen. Munuaisten vajaatoiminnan palautuva kehittyminen on todennäköistä potilailla, joilla metotreksaatin alkuerittyminen on pitkittynyttä.

Metotreksaatin residuaalitaso tulee mitata kun metotreksaatti-infuusion aloittamisesta on kulunut 48 tuntia. Jos jäljellä oleva metotreksaattitaso on > 0,5 µmol/l, dinatriumlevofolinaatin annokset tulee sovittaa seuraavan taulukon mukaisesti:

Jäljellä olevan metotreksaatin taso veressä 48 tunnin kuluttua metotreksaatin annostelun aloittamisesta:	Levofoliinihapon lisäännoksia on annosteltava 6 tunnin välein 48 tunnin ajan kunnes metotreksaattitasot ovat alle 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

Antotapa

Dinatriumlevofolinaatti annetaan laskimoon joko laimentamattomana injektiona tai laimennuksen jälkeen infuusiona. **Dinatriumlevofolinaattia ei saa antaa intratekaalisesti.**

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dinatriumlevofolinaatti ei sovellu pernisiioosin anemian tai muiden B₁₂-vitamiinin puutoksesta aiheutuvien anemioiden hoitoon. Vaikka hematologisia remissioita voi tapahtua, neurologiset ilmentymät pysyvät progressiivisina.

Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä on vasta-aiheinen:

- kun potilaalla ennestään on 5-fluorourasiilihoidon vasta-aiheita
- kun potilas sairastaa vakavaa ripulia.

Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa tai jatkaa potilailla, joilla on minkä tahansa vakavuusasteisia gastrointestinaalisen toksisuuden oireita kunnes nämä oireet ovat täysin hävinneet. Ripulia sairastavia potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti kunnes ripuli on ohi, sillä kuolemaan johtavaa nopeaa kliinistä huonontumista voi esiintyä (ks. myös kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Dinatriumlevofolinaatin käytöstä yhdessä metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imetyksen aikana, ks. kohta 4.6 sekä metotreksaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dinatriumlevofolinaattia tulee antaa vain laskimonsisäisesti, joko laimentamattomana injektion muodossa tai laimentamisen jälkeen infuusiona, eikä sitä saa annostella intratekaalisesti.

Kuolemantapauksia on raportoitu, kun foliinihappoa on annosteltu intratekaalisesti metotreksaatin intratekaalisen yliannostuksen jälkeen.

Yleistä

Dinatriumlevofolinaattia yhdessä metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa tulee käyttää ainoastaan syövän hoidossa käytettävien kemoterapeuttisten aineiden käyttöön tottuneen lääkärin valvonnassa.

Dinatriumlevofolinaattihoito saattaa peittää pernisiioosin anemian tai muita B₁₂-vitamiinin puutoksesta aiheutuvia anemioita.

Monet - DNA:n synteesiä suoraan tai epäsuorasti estävät - sytotoksiset lääkevalmisteet (hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini, tioguaaniini) aiheuttavat makrosytoosia. Tällaista makrosytoosia ei saa hoitaa dinatriumlevofolinaatilla.

Epilepsiapotilaat

Epilepsialääkevalmisteiden pienentyneen plasmapitoisuuden takia fenobarbitaali-, fenytoiini-, primidoni- tai suksinimidihoidon saaneilla epilepsiapotilailla on lisääntynyt kohtausten esiintymistiheyden riski. Dinatriumlevofolinaatin annostelun aikana ja annostelun lopettamisen jälkeen suositellaan kliinistä tarkkailua, mahdollisesti plasmapitoisuuksien tarkkailua, ja tarpeen mukaan epilepsialääkevalmisteiden annoksen säätämistä (ks. kohta 4.5).

Dinatriumlevofolinaatti/5-fluorourasiili

5-fluorourasiilin yhdistelmähoitossa dinatriumlevofolinaatti saattaa voimistaa 5-fluorourasiilin toksisuusprofiilia tai tehoa, varsinkin iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla. Yleisimpiä ilmentymiä ovat leukopenia, mukosiitti, stomatiitti ja/tai ripuli, mikä saattaa rajoittaa annosta. Kun dinatriumlevofolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, 5-fluorourasiilin annosta on toksisuustapauksissa pienennettävä enemmän kuin silloin kun 5-fluorourasiilia käytetään yksinään.

Gastrointestinaalista toksisuutta havaitaan useammin ja se voi olla vakavampaa tai jopa hengenvaarallista (erityisesti stomatiitti ja ripuli). Vakavissa tapauksissa hoitona on 5-fluorourasiilin ja dinatriumlevofolinaatin annostelun lopettaminen ja laskimonsisäisesti annettava tukihoido.

5-fluorourasiilin/dinatriumlevofolinaatin yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa eikä ylläpitää potilailla, joilla esiintyy gastrointestinaalisen toksisuuden oireita, vakavuudesta riippumatta, kunnes kaikki nämä oireet ovat täysin hävinneet.

Koska ripuli saattaa olla gastrointestinaalisen toksisuuden merkki, ripulia sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti kunnes oireet ovat täysin hävinneet, sillä kuolemaan johtavaa ripulin nopeaa kliinistä pahentumista voi esiintyä. Jos ripulia ja/tai stomatiittia esiintyy, suositellaan 5-fluorourasiilin annoksen pienentämistä kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Erityisesti ikääntyneet sekä potilaat, joiden fyysinen kunto sairauden takia on huono, ovat alttiita näille toksisuuksille. Sen takia näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Potilaita tulee kehottaa neuvottelemaan välittömästi hoitavan lääkärisä kanssa, jos stomatiittia (lieviä ja keskivaikeita haavaumia) ja/tai ripulia (löysä uloste) esiintyy kaksi kertaa päivässä (ks. myös kohta 4.2).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa ikääntyneitä tai heikkokuntoisia potilaita, jotka ovat saaneet preliminaarista sädehoitoa, sillä näillä potilailla saattaa olla vakavan toksisuuden lisääntynyt riski. Näillä potilailla on suositeltavaa aloittaa hoito pienennetyllä 5-fluorourasiilannoksella.

Dinatriumlevofolinaatti/metotreksaatti

Dinatriumlevofolinaattia ei saa antaa samanaikaisesti antineoplastisen foolihapon antagonistin (esim. metotreksaatin) kanssa kliinisen toksisuuden muuttamiseksi tai keskeyttämiseksi, sillä se saattaa mitätöidä antagonistin vaikutuksen muissa kuin foolihapon ja antagonistin yliannostustapauksessa (ks. alla).

Ks. metotreksaatin toksisuuden vähentämistä koskevia yksityiskohtia metotreksaatin valmisteyhteenvedosta.

Folaatin antagonistin, esim. metotreksaatin, tahaton yliannostus tulee hoitaa nopeasti lääketieteellisenä hätätapauksena. Jos aikaväli metotreksaatin annostelun ja dinatriumlevofolinaatin suojaushoidon välillä kasvaa, dinatriumlevofolinaatin teho toksisuuden ehkäisyssä vähenee. Seerumin metotreksaattipitoisuuden tarkkailu on tärkeää, jotta voidaan päättää dinatriumlevofolinaattihoidon optimaalinen annos ja kesto. Metotreksaatin pitkittyneen erittymisen syynä voi olla kolmannen alueen nestekerääntyminen (esim. askiitti, pleuraalinen effuusio), munuaisten vajaatoiminta, riittämätön nesteytys tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tai salisyylaattien anto. Tällaisissa tapauksissa voi olla aiheellista dinatriumlevofolinaatin suuremmat annokset tai pidennetty annostelu-aika.

Dinatriumlevofolinaatilla ei ole vaikutusta metotreksaatin ei-hematologisiin toksisuuksiin, esim. munuaistoksisuus, koska metotreksaatti ja/tai metaboliitti saostuu munuaisissa.

Munuaisten vajaatoiminnan palautuva kehittyminen ja kaikki metotreksaattiin liittyvät toksisuudet ovat todennäköistä potilailla, joilla metotreksaatin alkuerittyminen on pitkittynyt (ks. metotreksaatin valmisteyhteenvedosta). Jo olemassa oleva tai metotreksaatin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta liittyy potentiaalisesti metotreksaatin pitkittyneeseen erittymiseen ja voi lisätä dinatriumlevofolinaatin suurempien annosten tai pidentyneen käytön tarvetta.

Liian suuria dinatriumlevofolinaattiannoksia tulee välttää, sillä ne saattavat huonontaa metotreksaatin syöpää estävää vaikutusta, erityisesti keskushermostotuumoreissa, joissa dinatriumfolinaatti keräytyy toistuvien hoitokuurien jälkeen.

Solukalvojen läpi tapahtuvan kulkeutumisen vähentymisestä johtuva metotreksaattiresistenssi tarkoittaa myös resistenssiä foliinihapon suojaushoidolle, sillä kuljetusjärjestelmä on sama kummallakin lääkevalmisteella.

Kun havaitaan epänormaaleja laboratorioarvoja tai kliinistä toksisuutta, on aina otettava huomioon se mahdollisuus, että potilas ottaa muita lääkevalmisteita, joilla on yhteisvaikutuksia metotreksaatin kanssa (esim. lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa metotreksaatin erittymiseen tai seerumin albumiiniin sitoutumiseen).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dinatriumlevofolinaatti on foolihapon antagonistien - esim. metotreksaatin - vasta-aine. Metotreksaatin käytön jälkeinen dinatriumlevofolinaatin yliannostus saattaa johtaa metotreksaattihoidon vaikutuksen menetykseen (“ylisuojaus”).

Kun dinatriumlevofolinaattia annetaan yhdessä foolihapon antagonistin (esim. kotrimoksatsoli, pyrimetamiini) kanssa, foolihapon antagonistin teho saattaa joko vähentyä tai se voi täysin neutralisoitua.

Dinatriumlevofolinaatin annon samanaikaisesti 5-fluorourasiilin kanssa on osoitettu lisäävän 5-fluorourasiilin tehoa ja sytotoksisuutta. Hengenvaarallisia ripulitapauksia on havaittu, jos 600 mg/m² 5-fluorourasiilia (laskimonsisäinen bolusannos kerran viikossa) on annettu yhdessä dinatriumlevofolinaatin kanssa. Kun dinatriumlevofolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdistelmänä, 5-fluorourasiiliannosta täytyy pienentää enemmän kuin silloin kun 5-fluorourasiilia käytetään yksinään (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dinatriumlevofolinaatti saattaa heikentää epilepsialääkkeiden vaikutusta: fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja suksinamidit, ja saattaa lisätä kohtauksien esiintyvyyttä (entsyymaattisten induktorien antikonvulsivisten lääkevalmisteiden plasmatasot saattavat alentua, sillä maksametaboliala lisääntyy folaattien ollessa yksi osatekijä) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Dinatriumlevofolinaatilla ei ole suoritettu mitään formaalisia eläimillä tehtyjä lisääntymiseen kohdistuvia toksisuustutkimuksia. Ei ole saatu osoitusta siitä, että foliinihapolla olisi haittavaikutuksia, jos sitä annostellaan raskauden aikana. Raskauden aikana metotreksaattia tulee annostella ainoastaan tiukasti käyttöaiheiden mukaisesti, jolloin lääkevalmisteesta koituvaa hyötyä äidille tulee verrata sikiölle mahdollisesti aiheutuvaan vaaraan. Jos metotreksaatti- tai muuta folaattiantagonistihoitoa annetaan raskaudesta huolimatta, mitään dinatriumlevofolinaatin käyttöä koskevia rajoituksia ei ole toksisuuden vähentämiseksi tai vaikutusten ehkäisemiseksi.

5-fluorourasiilin käyttö on yleensä vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana; tämä pätee myös dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmäkäyttöön.

Ks. myös metotreksaattia, muita folaattiantagonisteja ja 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen sisältämiä tietoja.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dinatriumlevofolinaatti ihmisen rintamaitoon. Dinatriumlevofolinaattia voidaan käyttää imetyksen aikana yksinään, kun sen käyttö katsotaan välttämättömäksi käyttöaiheiden mukaisesti.

Metotreksaatti ja 5-fluorourasiili erittyvät kuitenkin ihmisen rintamaitoon, ja molemmat vaikuttavat aineet ovat vasta-aiheisia rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava ennen kuin tällainen hoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla pelkän foliinihapon vaikutuksista hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dinatriumlevofolinaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan yleiskunto on todennäköisesti tärkeämpää kuin mitkään tämän lääkevalmisteen aiheuttamat vaikutukset.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintyvyys

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kaikki käyttöaiheet

Immuunijärjestelmä	<u>Hyvin harvinainen</u> Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot ja nokkosihottuma
Psyykkiset häiriöt	<u>Harvinainen</u> Unettomuus, agitaatio ja masennus suurten annosten jälkeen
Hermosto	<u>Harvinainen</u> Kohtausten esiintymistiheyden nousu epilepsiapotilailla (ks. myös kohta 4.5)
Ruoansulatuselimistö	<u>Harvinainen</u> Ruoansulatushäiriöt suurten annosten jälkeen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Melko harvinainen</u> Kuumetta on havaittu injektio- liuoksena annostellun dinatriumlevofolinaatin jälkeen

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

Turvaprofiili on yleensä riippuvainen käytetystä 5-fluorourasiili-hoito-ohjelmasta 5-fluorourasiilin aikaansaaman toksisuuden voimistumisen vuoksi.

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Tuntematon</u> Hyperammonemia
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleinen</u> <u>Käsi-jalkaoireyhtymä</u>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Mukosiitti, mukaan lukien stomatiitti ja keiliitti. Mukosiitin seurauksena on sattunut kuolemantapauksia.

Kuukausihoito:

Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Oksentelu ja pahoinvointi
----------------------	---

Muut 5-fluorourasiilin indusoimat toksisuudet eivät voimistu (esim. neurotoksisuus).

Viikkohoito:

Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli johon liittyy suurempaa toksisuutta, ja dehydraatio joka johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan
----------------------	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Jälkiseuraamuksia ei ole raportoitu potilailla, joiden saama dinatriumlevofolinaattiannos on ollut huomattavasti suositeltua suurempi.
Erityistä vasta-ainetta ei ole.

Metotreksaattia käytettäessä dinatriumlevofolinaatin yliannos saattaa johtaa metotreksaatin tehon vähenemiseen ("ylisuojaus").

Jos yliannoksen antaminen tapahtuu käytettäessä 5-fluorourasiilin ja dinatriumlevofolinaatin yhdistelmää, tulee yliannostapauksessa noudattaa 5-fluorourasiilia koskevia ohjeita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi: V 03 AF

Vaikutusmekanismi

Foliinihappo on tetrahydrofoliinin formyylijohdannainen, so. foolihapon aktiivimuoto. Levofoliinihappo on raseemisen foliinihapon biologisesti aktiivi l-isomeeri. Se on mukana monissa metabolisissa prosesseissa, mukaan lukien puriinisynteesi, pyrimidiinukleotidin synteesi ja aminohappojen metabolia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Biokemiallinen perusta dinatriumlevofolinaatilla suoritettavalle metotreksaattisuojaushoidolle:

Levofoliinihappoa käytetään lähinnä folaattiantagonistien, esim. metotreksaatin, toksisuuden vähentämiseksi ja vaikutuksen kumoamiseksi. Levofoliinihappo ja folaattiantagonistit käyttävät samaa solukalvon kuljetusmekanismia ja kilpailevat pääsystä soluihin samalla stimuloiden folaattiantagonistien ulosvirtausta. Tämä myös suojaa soluja folaattiantagonistin vaikutuksilta täyttämällä vähentyneen folaattivaraston. Levofoliinihappo ei tarvitse entsyymien dihydrofolaattireduktaasin vähentämistä. Siten se toimii H4-folaatin esi-vähennettynä lähteenä; se voi siten kiertää dihydrofolaattireduktaasin folaattiantagonisti-tukkeuman ja olla foolihapon eri koentsyymimuotojen lähteenä.

Biokemiallinen perusta dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmälle:

5-fluorourasiili voi estää DNA-synteesiä sitoutumalla tymidylaattisyntetaasi entsyymiin. Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä aikaansaa vakaan tertiääri kompleksin muodostumisen, joka koostuu tymidylaattisyntetaasista, 5-fluorodeoksiuridinmonofosfaatista ja 5,10-metyylenitetrahydrofolaatista. Tämä johtaa pitkittyneeseen tymidylaattisyntaasin salpaukseen ja DNA:n biosynteesin eston voimistumiseen, mistä seuraa sytotoksisuuden lisääntyminen 5-fluorourasiilimonoterapiaan verrattuna.

5.2 Farmakokinetiikka

Dinatriumlevofolinaatti on bioekvivalentti kalsiumlevofolinaatin kanssa sekä rasemaattisen dinatriumfolinaatin kanssa kun otetaan huomioon levofoliinihapon ja aktiivisen päämetaboliitin, 5-metyylitetrahydrofoolihapon, plasmapitoisuudet aktiivisen isomeerin yhtä suuren molaarisen annoksen laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Levofoliinihapon sitoutuminen plasmaan on noin 27 %. Jakaantumistilavuus on noin 17,5 litraa.

Biotransformaatio

Levofoliinihapon aktiivinen isomeerinen muoto (l-5-formyyliitetrahydrofoolihappo) metaboloituu nopeasti 5-metyylitetrahydrofoolihapoksi maksassa. Tämän konversion ei oleteta olevan yhteydessä dihydrofolaattireduktaasin olemassaoloon.

Eliminaatio

Noin 20 % laskimonsisäisestä annoksesta erittyy muuttumattomana levofoliinihappona virtsaan. Levofoliinihapon puhdistuma on noin 205 ml/min. Laskimonsisäisen annostelun jälkeen levofoliinihapon ja aktiivisen metaboliitin, 5-metyylitetrahydrofoolihapon, puoliintumisaika on 0,5 ja 6,5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

5-fluorourasiilin kanssa tapahtuvan yhdistelmäkäytön toksisuutta ei ole tutkittu. Sellaisia lääkkeen määrääjälle relevantteja lisätietoja ei ole saatavissa, jotka eivät jo käy ilmi valmisteyhteenvedon muista kohdista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)
Suolahappo (pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

5-fluorourasiiliin sekoittamisen jälkeen tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuksella taikka 5-prosenttisella glukoosiliuksella laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6):
Kemiallinen ja fysikaalinen käyttöstabiilius on osoitettu 72 tunnin ajan 20 - 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen kesto aika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C lämpötilassa jollei laimennus ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tyyppin I lasista valmistetut värittömät injektio-pullot, jotka on varustettu bromobutyylikumitulpilla ja alumiinisilla repäisykorkeilla.

Pakkaus koot: 1 ml:n, 4 ml:n tai 9 ml:n injektio-/infuusionesteliukset 1 tai 5 injektio-pulloa sisältävissä pakkaus sissa. Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Levofolic annostellaan laskimonsisäisesti, joko laimentamattomana injektiona tai laimentamisen jälkeisenä infuusiona. Infuusioliuos tulee valmistaa aseptisissä olosuhteissa. Injektio-/infuusioneste voidaan laimentaa 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuksella tai 5-prosenttisella glukoosiliuksella.

Levofolic on yhteensopiva 5-fluorourasiilin kanssa.

Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, tulee käyttää.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22561

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.05.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.03.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levofolic medac 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 54,65 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 50 mg levofolinsyra.

Varje injektionsflaska om 1 ml innehåller 54,65 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 50 mg levofolinsyra.

Varje injektionsflaska om 4 ml innehåller 218,6 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 200 mg levofolinsyra.

Varje injektionsflaska om 9 ml innehåller 491,85 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 450 mg levofolinsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Svagt gulaktig, klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dinatriumlevofolinat är indicerat

- för att reducera toxiciteten och motverka effekterna av folsyraantagonister såsom metotrexat vid cytotoxisk behandling och överdosering hos vuxna och barn;
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dinatriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling

Kombinationen dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil skall endast användas av läkare med erfarenhet av cytotoxisk behandling med 5-fluorouracil i kombination med folinater.

Olika regimer och olika doser används utan att någon viss dos har visats vara den optimala. Följande regimer har använts till vuxna och äldre för behandling av avancerad eller metastaserande kolorektal cancer och ges här som exempel.

Regim med administrering två gånger per månad: 100 mg/m² levofolinsyra (= 109,3 mg/m² dinatriumlevofolinat) i intravenös infusion under två timmar, följt av en bolusinjektion på 400 mg/m² 5-fluorouracil och en 22-timmars infusion av 5-fluorouracil (600 mg/m²) under två dagar i följd, varannan vecka, på dag 1 och dag 2.

Regim med administrering en gång per vecka: 10 mg/m² levofolinsyra (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinat) som en intravenös bolusinjektion eller 100-250 mg/m² levofolinsyra (= 109,3-273,25 mg/m² dinatriumlevofolinat) som en i.v. infusion under 2 timmar plus 500 mg/m² 5-fluorouracil som en i.v. bolusinjektion mitt i eller efter infusionen av dinatriumlevofolinat.

Regim med administrering en gång per månad: 10 mg/m² levofolinsyra (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinat) som en i.v. bolusinjektion eller 100-250 mg/m² levofolinsyra (= 109,3-273,25 mg/m² dinatriumlevofolinat) som en i.v. infusion under 2 timmar omedelbart följt av 425 mg/m² eller 370 mg/m² 5-fluorouracil som en i.v. bolusinjektion, under 5 dagar i följd.

Vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil kan 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet behöva modifieras beroende på patientens tillstånd, det kliniska svaret och den dosbegränsande toxiciteten som finns angiven i produktinformationen för 5-fluorouracil. Någon reduktion av dinatriumlevofolinatdosen krävs ej.

Antalet behandlingscykler beslutas av behandlande läkare.

Pediatrik population

Inga data om användning av dessa kombinationer finns tillgängliga.

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat vid metotrexatbehandling

Eftersom dosregimen vid rescue-behandling med dinatriumlevofolinat är mycket starkt beroende av dosering och administreringsätt för medelhögdos- eller högdosbehandlingen med metotrexat, är det metotrexatprotokollet som avgör dosregimen för rescue-behandlingen med dinatriumlevofolinat. Det är därför bäst att utgå från det använda protokollet för medelhögdos- eller högdosbehandling med metotrexat, när man bestämmer dosering och administreringsväg för dinatriumlevofolinat.

Följande riktlinjer kan åskådliggöra de regimer som används till vuxna, äldre och barn:

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat måste administreras parenteralt till patienter med malabsorptionssyndrom eller andra gastrointestinala sjukdomar där enteral absorption ej kan garanteras. Doser över 12,5-25 mg levofolinsyra bör ges parenteralt på grund av att den enterala absorptionen av dinatriumlevofolinat kan nå en mättnad.

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat är nödvändig när metotrexat ges i doser över 500 mg/m² kroppsytan och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m² kroppsytan.

Dos och duration för rescue-behandling med dinatriumlevofolinat beror främst på typ och dosering av metotrexatbehandlingen, förekomst av toxicitetssymptom, och den individuella utsöndringskapaciteten med avseende på metotrexat. Som regel är den första dosen levofolinsyra 7,5 mg (3-6 mg/m²) som ges 12-24 timmar (högst 24 timmar) efter det att metotrexatinfusionen påbörjats. Samma dos ges med 6 timmars intervall under en tid av 72 timmar. Efter ett antal parenterala doser kan behandlingen ändras till den peroral formen.

Utöver administrering av dinatriumlevofolinat är det viktigt att vidta åtgärder för att säkerställa en snabb metotrexatutsöndring.

Dessa åtgärder inbegriper:

a. Alkalinisering av urinen så att urin-pH ligger över 7,0 innan metotrexatinfusionen påbörjas (för att öka lösligheten av metotrexat och dess metaboliter).

b. Upprätthållande av en urinutsöndring på 1 800-2 000 cc/m²/24 h genom förhöjd peroral eller intravenös vätsketillförsel på dag 2, 3 och 4 efter metotrexatbehandlingen.

c. Mätning av metotrexatkoncentrationen i plasma, urea och kreatinin på dag 2, 3 och 4.

Dessa mätningar måste fortgå till dess plasmametotrexatnivån understiger 10⁻⁷ molar (0,1 µM).

Hos vissa patienter kan man se en fördröjd metotrexatutsöndring. Detta kan bero på ackumulering i ett "tredje rum" (vilket ses vid exempelvis ascites eller pleuraeffusion), njurinsufficiens eller inadekvat hydrering. Under sådana förhållanden kan högre doser av dinatriumlevofolinat eller längre administreringstid vara indicerat. Patienter med fördröjd tidig metotrexatelimination har hög sannolikhet att utveckla reversibel njursvikt.

Fyrtioåtta timmar efter det att metotrexatinfusionen inleddes skall man mäta halten återstående metotrexat. Om halten återstående metotrexat är > 0,5 µmol/l, bör dosen av dinatriumlevofolinat anpassas enligt följande tabell:

Halten återstående metotrexat i blodet 48 timmar efter det att metotrexatadministreringen inleddes:	Ytterligare mängd levofolinsyra att administrera var 6:e timme i 48 timmar eller till dess halten metotrexat understiger 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

Administreringssätt

Dinatriumlevofolinat administreras intravenöst, antingen utspätt som injektion eller som infusion efter spädning. **Dinatriumlevofolinat får ej administreras intratekalt.**

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dinatriumlevofolinat lämpar sig ej för behandling av pernicios anemi eller andra anemier orsakade av vitamin B₁₂-brist. Trots att en hematologisk remission kan förekomma, fortsätter de neurologiska manifestationerna att progrediera.

Kombinationen av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil är ej indicerad vid:

- kända kontraindikationer mot 5-fluorouracil
- svår diarré.

Behandling med dinatriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil får ej påbörjas eller fortsättas till patienter med symptom på gastrointestinal toxicitet av någon svårighetsgrad, förrän dessa symptom har avklingat fullständigt. Patienter med diarré måste övervakas särskilt noggrant tills diarrén har upphört, eftersom hastig klinisk försämring, som kan leda till döden, kan uppträda (se även avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Beträffande användning av dinatriumlevofolinat tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil under graviditet och amning, se avsnitt 4.6 och produktresuméerna för de metotrexat- och 5-fluorouracil innehållande läkemedlen.

4.4 Varningar och försiktighet

Dinatriumlevofolinat skall endast ges intravenöst, antingen utspätt som injektion eller som infusion efter spädning och får ej administreras intratekalt.

När folinsyra har administrerats intratekalt efter intratekal överdosering av metotrexat har dödsfall rapporterats.

Allmänt

Dinatriumlevofolinat får användas tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil endast under direkt övervakning av en läkare med klinisk erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel mot cancer.

Dinatriumlevofolinat behandling kan maskera pernicios anemi och andra anemier orsakade av vitamin B₁₂-brist.

Många cytotoxiska läkemedel – direkta eller indirekta DNA-synteshämmare – framkallar makrocytos (hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Sådan makrocytos skall ej behandlas med dinatriumlevofolinat.

Patienter med epilepsi

Hos patienter med epilepsi som behandlas med fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider föreligger en risk att antalet anfall ökar på grund av reducerade plasmahalter av de antiepileptiska läkemedlen. Under administrering av dinatriumlevofolinat och efter utsättande rekommenderas klinisk övervakning, eventuellt övervakning av plasmakoncentrationerna och vid behov dosjustering av det antiepileptiska läkemedlet (se avsnitt 4.5).

Dinatriumlevofolinat/5-fluorouracil

I kombinationsregimen med 5-fluorouracil kan dinatriumlevofolinat förstärka eller ändra toxicitetsprofilen för 5-fluorouracil, särskilt hos äldre eller försvagade patienter. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositis, stomatit och/eller diarré som kan vara dosbegränsande. När dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil används i kombination, måste 5-fluorouracildosen reduceras kraftigare vid fall av toxicitet än när 5-fluorouracil används ensamt.

Gastrointestinala toxiska effekter ses oftare och kan vara allvarigare och till och med livshotande (speciellt stomatit och diarré). I svåra fall utgörs behandlingen av utsättning av 5-fluorouracil och dinatriumlevofolinat, och understödjande intravenös behandling.

Kombinerad 5-fluorouracil/dinatriumlevofolinatbehandling bör varken påbörjas eller fortsättas till patienter med symptom på gastrointestinal toxicitet, oavsett svårighetsgrad, förrän samtliga dessa symptom har försvunnit fullständigt.

Eftersom diarré kan vara ett tecken på gastrointestinal toxicitet, måste patienter med diarré övervakas noggrant tills symptomen försvunnit fullständigt, eftersom en hastig klinisk försämring, som kan leda till

döden, kan uppträda. Om diarré och/eller stomatit uppträder är det tillrådligt att reducera 5-fluorouracildosen tills symptomen försvunnit helt. Speciellt äldre och patienter med låg fysisk kapacitet till följd av sin sjukdom kan få dessa toxiska effekter. Därför måste särskild omsorg vidtas vid behandling av dessa patienter.

Patienterna skall instrueras att omedelbart kontakta behandlande läkare om stomatit (lätta till måttliga sår) och/eller diarré (vattnig avföring) två gånger om dagen uppträder (se även avsnitt 4.2).

Särskild omsorg skall vidtas vid behandling av äldre eller försvagade patienter eller patienter som genomgått förberedande strålbehandling, eftersom dessa patienter kan ha en förhöjd risk för svåra toxicitetsreaktioner. Det rekommenderas att man till dessa patienter börjar med en reducerad dos av 5-fluorouracil.

Dinatriumlevofolinat/metotrexat

Dinatriumlevofolinat skall ej ges samtidigt med en antineoplastisk folsyraantagonist (t.ex. metotrexat) för att modifiera eller eliminera klinisk toxicitet, eftersom den terapeutiska effekten av antagonisten kan omintetgöras, utom vid överdosering av en folsyraantagonist (se nedan).

För specifik information om reduktion av metotrexatotoxicitet hänvisas till produktresumén för metotrexat.

En oavsiktlig överdosering av en folatantagonist, som metotrexat, skall behandlas snabbt, såsom ett medicinskt akutfall. När tidsintervallet mellan administreringen av metotrexat och rescue-behandlingen med dinatriumlevofolinat ökar, sjunker dinatriumlevofolinats förmåga att motverka toxiciteten. För att bestämma optimal dos och duration vid behandling med dinatriumlevofolinat är en övervakning av metotrexatkoncentrationen i serum helt grundläggande. Fördröjd metotrexatutsöndring kan bero på ackumulering i ett "tredje rum" (vilket ses vid exempelvis ascites eller pleuraeffusion), njurinsufficiens, inadekvat hydrering eller administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller salicylater. Under sådana förhållanden kan högre doser av dinatriumlevofolinat eller längre administreringstid vara indicerat.

Dinatriumlevofolinat har ingen effekt på icke-hematologiska toxiska effekter av metotrexat, såsom nefrotoxiciteten orsakad av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna.

Patienter med fördröjd tidig metotrexatelimination har hög sannolikhet att utveckla reversibel njursvikt och alla toxiska reaktioner förenade med metotrexat (se produktresumén för metotrexat). En befintlig eller metotrexatinducerad njurinsufficiens kan vara förenad med en fördröjd utsöndring av metotrexat och kan öka behovet av högre doser eller mer långvarig användning av dinatriumlevofolinat.

Man måste undvika alltför höga doser av dinatriumlevofolinat eftersom de skulle kunna hämma antitumöraktiviteten hos metotrexat. Detta gäller i synnerhet CNS-tumörer där dinatriumfolinat ackumuleras efter upprepade kurer.

Resistens mot metotrexat till följd av en nedsatt membrantransport innebär även en resistens mot rescue-behandlingen med folsyra, eftersom de båda läkemedlen delar samma transportsystem.

När laboratorieavvikelser eller kliniska toxiska effekter uppträder bör man alltid överväga möjligheten att patienten tar andra läkemedel som interagerar med metotrexat (t.ex. läkemedel som kan störa eliminationen av metotrexat eller bindningen till serumalbumin).

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dinatriumlevofolinat är en antidot mot folsyraantagonister – t.ex. metotrexat. Efter användning av metotrexat kan överdosering av dinatriumlevofolinat leda till att man förlorar effekten av metotrexatbehandlingen ("over-rescue").

När dinatriumlevofolinat ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen reduceras eller helt neutraliseras.

Samtidig administrering av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil har visat sig öka effekten och toxiciteten av 5-fluorouracil. Livshotande diarréer har observerats om 600 mg/m² 5-fluorouracil (i.v. bolus en gång per vecka) ges tillsammans med dinatriumlevofolinat. När dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil används i kombination, måste 5-fluorouracildosen reduceras kraftigare än när 5-fluorouracil används ensamt (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Dinatriumlevofolinat kan minska effekten av antiepileptiska substanser: fenobarbital, primidon, fenytoin och succinimider och kan öka frekvensen av anfall (en sänkning av plasmanivåerna av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan iaktas, eftersom levermetabolismen ökar till följd av att folat utgör en av cofaktorerna) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier har utförts på gravida eller ammande kvinnor. Inga formella reproduktionstoxikologiska studier på djur har genomförts med dinatriumlevofolinat. Det finns inga indikationer på att folsyra skulle inducera skadliga effekter vid administrering under graviditet. Under graviditet skall metotrexat endast ges på strikta indikationer, där nyttan av läkemedlet för modern skall vägas mot potentiella risker för fostret. Om behandling med metotrexat eller andra folatantagonister ändå sker under graviditet, finns det inga begränsningar för användning av dinatriumlevofolinat för att minska toxiciteten eller motverka effekten hos folatantagonisterna.

Användning av 5-fluorouracil är i allmänhet kontraindicerad under graviditet och amning; detta gäller även kombinationsbehandling med dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil.

Se även produktresuméerna för läkemedlen innehållande metotrexat, annan folatantagonist och 5-fluorouracil.

Amning

Det är okänt om dinatriumlevofolinat utsöndras i bröstmjolk. Dinatriumlevofolinat kan användas ensamt under amning om det anses nödvändigt beroende på de terapeutiska indikationerna. Metotrexat eller 5-fluorouracil utsöndras emellertid i bröstmjolk och båda de aktiva substanserna är kontraindicerade under amning. Amning måste upphöra innan sådan behandling initieras.

Fertilitet

Det finns ingen tillgänglig information om effekterna av enbart folsyra på fertilitet och allmän reproduktionsförmåga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dinatriumlevofolinat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens allmäntillstånd har sannolikt större betydelse än några effekter inducerade av detta läkemedel.

4.8 Biverkningar

Frekvenser

Mycket vanlig ($\geq 1/10$)

Vanlig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynt ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Alla terapeutiska indikationer

Immunsystemet	<u>Mycket sällsynt</u> Allergiska reaktioner inklusive anafylaktoida/ anafylaktiska reaktioner och urtikaria
Psykiska störningar	<u>Sällsynt</u> Sömlöshet, oro och depression efter höga doser
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Sällsynt</u> Ökad anfallsfrekvens hos epileptiker (se även avsnitt 4.5)
Magtarmkanalen	<u>Sällsynt</u> Gastrointestinala rubbningar efter höga doser
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<u>Mindre vanlig</u> Feber har iakttagits efter administrering av dinatriumlevofolinat som injektionsvätska, lösning

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

I allmänhet beror säkerhetsprofilen på vilken regim av 5-fluorouracil som används, på grund av förstärkningen av de 5-fluorouracilinducerade toxiska effekterna.

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanlig</u> Benmärgssvikt, inklusive dödliga fall
Metabolism och nutrition	<u>Ingen känd frekvens</u> Hyperammonemi
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanlig</u> Palmar-plantar erytrodysestesi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<u>Mycket vanlig</u> Mukosit, inklusive stomatit och kelit. Dödsfall har inträffat som en följd av mukosit.

Regim med administrering en gång per månad:

Magtarmkanalen	<u>Mycket vanlig</u> Kräkningar och illamående
----------------	---

Ingen förstärkning av andra 5-fluorouracil inducerade toxiska effekter (t.ex. neurotoxicitet).

Regim med administrering en gång per vecka:

Magtarmkanalen	<u>Mycket vanlig</u> Diarré vid högre grader av toxicitet, och dehydrering som leder till sjukhusinläggning för behandling och till och med dödsfall
----------------	---

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporterade sequelae hos patienter som har erhållit signifikant mer dinatriumlevofolinat än rekommenderad dosering.

Det finns ingen specifik antidot.

Vid användning av metotrexat kan en överdos av dinatriumlevofolinat leda till en minskad effekt av metotrexatet ("over-rescue").

Om en överdosering av kombinationen av 5-fluorouracil och dinatriumlevofolinat skulle inträffa, skall man följa de anvisningar som gäller vid överdosering av 5-fluorouracil.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V 03 AF

Verkningsmekanism

Folinsyra är formylderivatet av tetrahydrofolsyra d.v.s. den aktiva formen av folsyra. Levofolinsyra är den biologiskt aktiva L-isomeren av racemisk folinsyra. Den deltar i olika metabola processer som bl.a. purinsyntes, pyrimidinnukleotidsyntes och aminosyrametabolism.

Farmakodynamiska effekt

Biokemisk logisk grund för metotrexatrescue-behandling med dinatriumlevofolinat

Levofolinsyra används ofta för att minska toxiciteten och motverka effekten av folatantagonister, såsom metotrexat. Levofolinsyra och folatantagonister delar samma bärarmolekyl för membrantransport och konkurrerar om transporten in i cellerna, vilket stimulerar utflödet av folatantagonisten. Den skyddar också cellerna från effekterna av folatantagonisten genom att fylla på den reducerade folatpoolen. Levofolinsyra behöver inte reduceras av enzymet dihydrofolatreduktas. Den fungerar således som en i förväg reducerad H4-folatälla och kan därför kringgå folatantagonistens blockering av dihydrofolatreduktas och fungera som källa till de olika coenzymformerna av folsyra.

Biokemisk logisk grund för kombinationen av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil

5-fluorouracil kan hämma DNA-syntesen genom att binda till enzymet tymidylatsyntetas. Kombinationen av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil gör att det bildas ett stabilt ternärt komplex bestående av tymidylatsyntetas, 5-fluorodeoxiuridinmonofosfat och 5,10-metylentetrahydrofolat.

Detta leder till en utökad blockad av tymidylatsyntetas med en ökad hämning av DNA-biosyntesen, vilket leder till en ökad cytotoxicitet jämfört med monoterapi med 5-fluorouracil.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dinatriumlevofolinat är bioekvivalent såväl med kalciumlevofolinat som med racematet dinatriumfolinat vad gäller plasmakoncentrationer av levofolinsyra och den huvudsakliga aktiva metaboliten 5-metyltetrahydrofolsyra efter intravenös administrering av samma molära dos av den aktiva isomeren.

Distribution

Proteinbindningen för levofolinsyra är cirka 27 %. Distributionsvolymen är cirka 17,5 liter.

Metabolism

Den aktiva isomeren levofolinsyra (L-5-formyltetrahydrofolsyra) metaboliseras snabbt till 5-metyltetrahydrofolsyra i levern. Det antas att denna omvandling ej är kopplad till närvaro av dihydrofolatreduktas.

Eliminering

Cirka 20 % av en intravenös dos utsöndras som oförändrad levofolinsyra i urinen. Clearance för levofolinsyra är cirka 205 ml/min. Efter intravenös administrering är halveringstiden för levofolinsyra och den aktiva metaboliten 5-metyltetrahydrofolsyra 0,5 timmar respektive 6,5 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetstester har ej utförts med kombinationsbehandling med 5-fluorouracil.

Det finns ingen ytterligare information tillgänglig som är av relevans för förskrivaren och som inte redan beaktats i tillämpliga avsnitt i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter blandning med 5-fluorouracil eller spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6):

Beredd lösning har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 72 timmar vid 20-25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden efter beredning och förvaringsbetingelserna före

användning. Förvaringstiden bör normalt ej överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av ofärgat typ I-glas med proppar av brombutylgummi och ”flip-off” kapsyler av aluminium.

Förpackningsstorlekar: Injektionsflaskor med 1 ml, 4 ml eller 9 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Levofolic medac administreras intravenöst, antingen utspädd som injektion eller som infusion efter spädning. Beredning av infusionslösning måste ske under aseptiska förhållanden. Injektions-/infusionsvätskan, lösning kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Levofolic medac är kompatibel med 5-fluorouracil.

Lösningen får endast användas om den är klar och fri från synliga partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22561

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.05.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 06.03.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.11.2021