

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie**

Levofolinezuur

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Levofolic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Levofolic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Gebruik van Levofolic in combinatie met methotrexaat**

Levofolic oplossing voor injectie / infusie behoort tot de groep geneesmiddelen die antidota worden genoemd. Het gaat om stoffen die worden gebruikt tijdens kankertherapie (cytostatische therapie) om de toxiciteit van cytostatica tegen te gaan.

Levofolic wordt gebruikt bij kankertherapie bij volwassenen en kinderen om de toxiciteit en de werking tegen te gaan van stoffen zoals methotrexaat die de werking van endogeen foliumzuur remmen (foliumzuurantagonisten genoemd). Ook een overdosis van foliumzuurantagonisten kan behandeld worden met Levofolic.

##### **Gebruik van Levofolic in combinatie met 5-fluorouracil**

Er werd aangetoond dat Levofolic de werking van sommige cytostatica verbetert. Het wordt dan ook gebruikt bij kankertherapie om de celbeschadigende effecten van een antikankermiddel met de naam 5-fluorouracil te versterken.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt pernicieuze anemie of een andere vorm van anemie door vitamine B<sub>12</sub>-tekort;
- In combinatie met 5-fluorouracil in geval van bestaande contra-indicaties voor 5-fluorouracil, vooral als u zwanger bent of borstvoeding geeft;
- In combinatie met 5-fluorouracil als u ernstige diarree hebt.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

##### *Algemeen*

Levofolic mag alleen gebruikt worden in combinatie met 5-fluorouracil of methotrexaat onder rechtstreeks toezicht van een arts met ervaring in kankertherapie.

---

pal (BE-Dutch) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

Levofolinezuur mag niet toegediend worden in het hersenvocht (intrathecaal) omdat ernstige bijwerkingen, waaronder overlijden, werden waargenomen met dit type behandeling.

Als u bepaalde cytotoxische (celbeschadigende) stoffen toegediend krijgt zoals hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, tioguanine, kunt u macrocytose ontwikkelen (vergroete rode bloedcellen). Deze macrocytose mag niet behandeld worden met levofolinezuur.

Als u lijdt aan epilepsie die behandeld wordt met bepaalde geneesmiddelen (fenobarbital, fenytoïne of primidon), kan er een verhoogd risico zijn van toevallen. Dit is het gevolg van een daling in de concentratie van anti-epileptica in uw bloedplasma. Uw arts zal waarschijnlijk bloedtests uitvoeren tijdens de toediening van levofolinezuur en na de beëindiging van de behandeling. De concentratie van de anti-epileptica in uw bloedplasma kan bepaald worden en zo nodig zal de dosis aangepast worden.

*Speciale voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van Levofolic in combinatie met methotrexaat*

Uw arts zal zeker stellen dat levofolinezuur niet tegelijk wordt toegediend met een foliumzuurantagonist (bv. methotrexaat), omdat de therapeutische effecten van de antagonist kunnen verzwakken.

Uw arts zal ook te hoge levofolinezuurdoses vermijden, omdat dit de antitumoractiviteit van methotrexaat zou kunnen verstoren.

Een accidentele overdosis van een foliumzuurantagonist zoals methotrexaat zal echter onmiddellijk behandeld worden als een medisch spoedgeval.

Als u al lijdt aan een verstoorde nierfunctie, onvoldoende hydratatie of als u bepaalde geneesmiddelen tegen ontsteking of pijn gebruikt (niet-steroidale anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen, diclofenac of salicylaten zoals acetylsalicylaat of aspirine) kan de uitscheiding van methotrexaat vertraagd worden door vochtophoping bv. in de buikholte of in de ruimte tussen borstkas en long. Onder zulke omstandigheden kunnen hogere doses Levofolic of een verlengde toedieningsperiode aangewezen zijn.

Vertraagde uitscheiding van methotrexaat kan uw nierfunctie beïnvloeden en dit verhoogt de methotrexaatbloedspiegel.

Ook in dit geval kunt u hogere doses Levofolic krijgen of kan de toedieningsperiode van levofolinezuur verlengd worden.

*Bijzondere voorzorgen voor het gebruik van Levofolic in combinatie met 5-fluorouracil*

Bij gecombineerde therapie met 5-fluorouracil kan levofolinezuur het risico verhogen van toxiciteit door 5-fluorouracil. De meest voorkomende tekenen die dosisbeperkend kunnen zijn, omvatten:

- een daling in het aantal witte bloedcellen,
- ontsteking van de slijmvliezen (bv. in de mond en/of maag),
- diarree.

**Als u twee keer per dag een waterige ontlasting hebt en/of ontsteking van het maagslijmvlies (lichte tot matige zweren), moet u onmiddellijk uw arts raadplegen.**

U krijgt geen combinatietherapie met 5-fluorouracil en levofolinezuur en deze wordt niet voortgezet als u bijwerkingen hebt in het maagdarmkanaal, ongeacht hun ernst.

Vooral als u diarree ontwikkelt, zal de arts u zeer nauwlettend opvolgen aangezien uw toestand snel kan verergeren en ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Uw arts zal de combinatietherapie met levofolinezuur en 5-fluorouracil inzetten of voortzetten nadat de gastro-intestinale symptomen volkomen verdwenen zijn.

Oudere of invalide patiënten of patiënten die radiotherapie hebben ondergaan moeten speciaal opletten omdat levofolinezuur het risico van 5-fluorouraciltoxiciteit kan verhogen.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Levofolic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het effect van één van de volgende geneesmiddelen kan beïnvloed worden als ze worden ingenomen samen met Levofolic: fenobarbital, primidon, fenytoïne, succinimide (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie). Uw arts kan de concentraties van deze geneesmiddelen in uw bloed laten meten en uw dosis wijzigen om te voorkomen dat u meer toevallen krijgt.

Als Levofolic gelijktijdig wordt toegediend met methotrexaat, kan dit de correcte werking van het geneesmiddel verhinderen.

Gelijktijdig gebruik van Levofolic met 5-fluorouracil versterkt de effectiviteit en de bijwerkingen van 5-fluorouracil.

Wanneer Levofolic samen wordt toegediend met een foliumzuurantagonist (bv. cotrimoxazol, pyrimethamine), kan de effectiviteit van de foliumzuurantagonist verzwakken of volkomen geneutraliseerd worden.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet waarschijnlijk dat uw arts u vraagt om een foliumzuurantagonist of 5-fluorouracil in te nemen of te gebruiken terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft. Maar als u een foliumzuurantagonist hebt ingenomen of gebruikt terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft, dan kan dit geneesmiddel (Levofolic) worden gebruikt om de bijwerkingen daarvan tegen te gaan.

#### *Zwangerschap*

Er zijn geen aanwijzingen dat Levofolic schadelijke effecten induceert als alleen toegediend tijdens de zwangerschap.

Als u zwanger bent, mag u alleen methotrexaat krijgen als de voordelen van uw behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor uw kind.

Als u methotrexaat krijgt hoewel u zwanger bent, zijn er geen beperkingen voor het gebruik van dinatriumlevofolinaat om de effecten van methotrexaat te verminderen of tegen te gaan.

Als u zwanger bent, mag u geen combinatietherapie krijgen met Levofolic en 5-fluorouracil.

#### *Borstvoeding*

U moet stoppen met borstvoeding voordat de behandeling met methotrexaat of 5-fluorouracil wordt gestart.

Levofolic mag alleen gebruikt worden tijdens de borstvoeding als dit nodig geacht wordt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen aanwijzingen dat Levofolic, alleen toegediend, de rijvaardigheid en het gebruik van machines beïnvloedt. Uw algemene toestand is van meer belang dan enig effect veroorzaakt door Levofolic.

### **Levofolic bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

---

pal (BE-Dutch) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

**Levofolic mag alleen bereid en toegediend worden door getrainde gezondheidszorgverstrekkers.**

Levofolic moet altijd toegediend worden in een ader, ofwel onverdund per injectie of per infusie na verdunning.

**Levofolic mag niet toegediend worden in het ruggenmergvocht (intrathecaal).**

*Dosering van Levofolic om tekenen van intoxicatie te voorkomen bij methotrexaattherapie*

Als u methotrexaat krijgt bij een dosis van meer dan 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak als kankertherapie, moet u daarna ook levofolinezuur krijgen. Met doses 100 mg/m<sup>2</sup> - 500 mg/m<sup>2</sup> methotrexaat kan uw arts overwegen om levofolinezuur toe te dienen.

Uw arts zal ervoor zorgen dat de correcte dosis voor uw aandoening gegeven wordt.

*Dosering van Levofolic om de cytotoxische effecten van 5-fluorouracil te versterken*

Er zijn verschillende schema's voor de combinatietherapie met Levofolic en 5-fluorouracil (wekelijks, tweewekelijks en maandelijks).

Uw arts zal ervoor zorgen dat de correcte dosis voor uw aandoening gegeven wordt binnen het gepaste schema.

**Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Overmatige hoeveelheden Levofolic kunnen de werkzaamheid van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat tenietdoen. Bij eventuele overdosering van de combinatie van 5-fluorouracil en Levofolic moeten de instructies voor overdosering met 5-fluorouracil gevolgd worden.

Wanneer u teveel van Levofolic heeft gebruikt of ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het Antigifcentrum (Tel. 070/245.245).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Levofolic en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling spoedeisende hulp als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

*Zeer zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10.000 personen):*

- Ernstige allergische reactie – u kunt plotseling een jeukende huiduitslag (galbulten) krijgen, gezwollen handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel (dit kan leiden tot moeite met slikken of ademen), en u kunt voelen dat u gaat flauwvallen.  
Dit is een ernstige bijwerking. Het kan zijn dat u met spoed medische hulp nodig heeft.

Andere bijwerkingen die kunnen optreden:

*Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen):*

- koorts

*Zelden (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 personen):*

- slaapproblemen (insomnia), opgewondenheid (agitatie) en depressie na hoge doses
- spijsverteringsproblemen (na hoge doses)

---

pal (BE-Dutch) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

- toename van de frequentie van toevallen bij patiënten met epilepsie

#### Natriumlevofolinaat in combinatie met 5-fluorouracil

Als u levofolinezuur krijgt in combinatie met een geneesmiddel tegen kanker dat fluoropyrimidines bevat, is de kans groter dat u de volgende bijwerkingen van dit andere geneesmiddel krijgt.

*Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):*

- afname van het aantal bloedcellen (inclusief levensbedreigende omstandigheden)
- ontsteking (pijnlijke zwelling en rood worden) van de bekleding van de darm en de mond (levensbedreigende omstandigheden zijn voorgekomen)

*Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen):*

- roodheid en zwelling van de handpalmen of de voetzolen, wat ertoe kan leiden dat de huid loslaat (hand-voetsyndroom)

*Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):*

- hoger gehalte ammonia in het bloed dan normaal (een afvalproduct dat door het lichaam wordt gemaakt)

Over het algemeen hangt het veiligheidsprofiel af van het toegepaste behandelingsschema van 5-fluorouracil door de versterking van de toxiciteit geïnduceerd door 5-fluorouracil.

#### Maandelijks behandelingsschema

*Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):*

- braken, misselijkheid

Er werd geen versterking waargenomen van andere door 5-fluorouracil veroorzaakte toxiciteiten (bv. neurotoxiciteit).

#### Wekelijks behandelingsschema

*Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen):*

- ernstige diarree en uitdroging die het gevolg kan zijn van diarree, die kunnen leiden tot ziekenhuisopname voor behandeling en zelfs tot overlijden

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden (zie hieronder voor details). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II  
Victor Hortaplein, 40/40  
B-1060 Brussel

Postbus 97  
B-1000 Brussel Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [patientinfo@fagg-afmps.be](mailto:patientinfo@fagg-afmps.be)

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel is levofolinezuur. Elke ml oplossing bevat 54,65 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 50 mg levofolinezuur.

Elke injectieflacon met 1 ml bevat 54,65 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 50 mg levofolinezuur.

Elke injectieflacon met 4 ml bevat 218,6 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 200 mg levofolinezuur.

Elke injectieflacon met 9 ml bevat 491,85 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 450 mg levofolinezuur.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumhydroxide, zoutzuur, water voor injecties.

### **Hoe ziet Levofolic er uit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Levofolic is een heldere, kleurloos tot licht gele oplossing voor injectie / infusie. Het wordt verkocht in kleurloze glazen injectieflacons van type I met bromobutyl rubber stop en afsluitkapje van aluminium met afscheurschijfje.

Verpakkingen:

Injectieflacons met 1 ml, 4 ml, of 9 ml oplossing voor injectie / infusie in pakken van 1 of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Afleveringswijze**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

### **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen**

Levofolic 50 mg/ml: BE314596

Levofolic 200 mg/4ml: BE314605

Levofolic 450 mg/9ml: BE314614

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

#### Houder van de vergunning:

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

#### Fabrikant:

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

---

pal (BE-Dutch) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

<alleen Frankrijk>  
medac s.a.s.  
23 rue Pierre Gilles de Gennes  
69007 Lyon  
Frankrijk

**Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

België:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Duitsland:	Levofolic 50 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung
Estland:	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finland:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Frankrijk:	Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Italië:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Letland:	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Litouwen:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Polen:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Portugal:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Slovakije:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Slovenië:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Verenigd Koninkrijk:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
Zweden:	Natriumlevofolinat medac

<Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in: 03/2020.>

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in: 08/2020.**

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Instructies voor gebruik en verwerking van Levofolic**

De oplossing voor infusie moet bereid worden onder aseptische omstandigheden.

De oplossing voor injectie / infusie mag verdund worden met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing.

Levofolic is verenigbaar met 5-fluorouracil.

Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare partikels mogen gebruikt worden.

Alleen voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor intraveneus gebruik.

**Houdbaarheid na eerste opening of verdunning**

Na verdunning met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik zijn aangetoond voor 72 uur bij 20 – 25 °C.

---

pal (BE-Dutch) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

<not for print>

Uit microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

## **Dosering en wijze van toediening**

### **De cytotoxiciteit van 5-fluorouracil verhogen**

Verschuillende schema's en verschuillende doseringen worden gebruikt, zonder dat van een bepaalde dosering werd bewezen dat deze optimaal is.

De volgende schema's werden gebruikt bij volwassenen en bejaarden in de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde dikkedarmkanker en worden gegeven als voorbeeld.

Tweewekelijks behandelingsschema: 100 mg/m<sup>2</sup> levofolinezuur (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinaat) per intraveneuze infusie over twee uur, gevolgd door een bolus van 400 mg/m<sup>2</sup> van 5-fluorouracil en 22 uur infusie van 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) gedurende 2 opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dagen 1 en 2.

Wekelijks behandelingsschema: 10 mg/m<sup>2</sup> levofolinezuur (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinaat) per bolusinjectie of 100 tot 250 mg/m<sup>2</sup> levofolinezuur (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> tot 273,25 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinaat) als IV infusie over een periode van 2 uur plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil als IV bolusinjectie halverwege of aan het einde van de dinatriumlevofolinaatinfusie.

Maandelijks behandelingsschema: 10 mg/m<sup>2</sup> levofolinezuur (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinaat) per IV bolusinjectie of 100 tot 250 mg/m<sup>2</sup> levofolinezuur (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> tot 273,25 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinaat) als IV infusie over een periode van 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil als IV bolusinjectie gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de combinatietherapie met 5-fluorouracil kan het nodig zijn om de dosering van 5-fluorouracil en het behandelingsvrije interval aan te passen naar gelang van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbepurende toxiciteit zoals vermeld in de productinformatie van 5-fluorouracil. De dinatriumlevofolinaatdosis hoeft niet verlaagd te worden.

Het aantal te gebruiken herhalingscycli is volgens het oordeel van de clinicus.

#### *Pediatriische patiënten*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deze combinaties.

### **Dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling bij methotrexaattherapie**

Aangezien het dosisschema voor noodbehandeling met dinatriumlevofolinaat sterk afhangt van de dosering en methode van de methotrexaattoediening (matige of hoge dosis), moet het doseringsschema van dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling afhangen van het methotrexaatprotocol. Daarom is het beter om het methotrexaatprotocol te raadplegen (matige of hoge dosis) voor de dosering en wijze van toediening van dinatriumlevofolinaat.

De volgende richtlijnen kunnen dienen ter illustratie van schema's gebruikt bij volwassenen, bejaarden en kinderen:



Dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling moet parenteraal worden toegediend aan patiënten met malabsorptiesyndromen of andere maagdarfstelselaandoeningen waarbij de enterale absorptie niet verzekerd is.

Doses boven 12,5 – 25 mg levofolinezuur moeten parenteraal worden toegediend vanwege de verzadigbaarheid van de enterale absorptie van dinatriumlevofolinaat.

Dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling is noodzakelijk als methotrexaat wordt toegediend bij doses boven 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak en moet overwogen worden bij doses van 100 mg - 500 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak.

De dosis en duur van de noodbehandeling met dinatriumlevofolinaat hangen voornamelijk af van het type en de dosis van de methotrexaattherapie, het optreden van toxiciteitssymptomen en het individuele uitscheidingsvermogen voor methotrexaat. Over het algemeen is de eerste dosis van levofolinezuur 7,5 mg (3 – 6 mg/m<sup>2</sup>) toegediend over 12 – 24 uur (24 uur ten laatste) na het begin van de methotrexaatinfusie. Dezelfde dosis wordt om de 6 uur toegediend over een periode van 72 uur. Na verschillende parenterale doses kan overgeschakeld worden op de orale vorm.

Naast de toediening van dinatriumlevofolinaat zijn maatregelen die de onmiddellijke methotrexaatuitscheiding zeker stellen belangrijk.

Deze maatregelen omvatten:

a. Alkalinisatie van de urine zodat de pH hoger is dan 7,0 vóór de infusie met methotrexaat (om de oplosbaarheid van methotrexaat en de metabolieten te verhogen).

b. Onderhoud van een urineuitscheiding van 1800 – 2000 cc/m<sup>2</sup>/24 uur door grotere orale of intraveneuze inname van vocht op dagen 2, 3 en 4 na de methotrexaattherapie.

c. De plasmamethotrexaatconcentratie, BUN en creatinineconcentratie moeten gemeten worden op dagen 2, 3 en 4.

Deze maatregelen moeten vervolgd worden tot de plasmamethotrexaatconcentratie lager is dan 10<sup>-7</sup> molair (0,1 µM).

Bij sommige patiënten wordt een vertraagde methotrexaatuitscheiding waargenomen. De oorzaak hiervan kan liggen in de stapeling in een derde ruimte (zoals in ascites of pleuratranssudaat), nierinsufficiëntie of onvoldoende hydratatie. Onder dergelijke omstandigheden kunnen hogere doses dinatriumlevofolinaat of verlenging van de toedieningsduur geïndiceerd zijn. Patiënten met een vertraagde vroege methotrexaateliminatie lopen een hogere kans op de ontwikkeling van omkeerbaar nierfalen.

Achtenveertig uur na het begin van de methotrexaatinfusie moet de restconcentratie aan methotrexaat gemeten worden. Als het residuele methotrexaatniveau > 0,5 µmol/l is, moeten de dinatriumlevofolinaatdoses aangepast worden volgens de volgende tabel:

Residuele methotrexaatconcentratie in het bloed 48 uur na het begin van de methotrexaattoediening:	Aanvullende toediening van levofolinezuur om de 6 uur gedurende 48 uur of tot de concentratie van methotrexaat lager is dan 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>