

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung Levofolinsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Levofolic und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Levofolic beachten?
3. Wie ist Levofolic anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levofolic aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Levofolic und wofür wird es angewendet?

Anwendung von Levofolic in Kombination mit Methotrexat

Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung gehört zu der Gruppe der sogenannten Antidote. Dies sind Substanzen, die in der Behandlung von Krebserkrankungen (zytostatische Therapie) eingesetzt werden, um der Toxizität von Zytostatika entgegenzuwirken.

Levofolic wird in der Behandlung von Krebserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern eingesetzt, um die Toxizität von Substanzen wie Methotrexat zu verringern und ihrer Wirkung entgegenzuwirken. Substanzen wie Methotrexat hemmen die Wirkung körpereigener Folsäure (sog. Folsäureantagonisten). Eine Überdosierung von Folsäureantagonisten kann ebenfalls mit Levofolic behandelt werden.

Anwendung von Levofolic in Kombination mit 5-Fluorouracil

Levofolic verstärkt die Wirkung bestimmter Zytostatika. Daher wird es in der Behandlung von Krebserkrankungen angewendet, um die zellschädigende Wirkung des Zytostatikums 5-Fluorouracil zu verstärken.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Levofolic beachten?

Levofolic darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Levofolinsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an perniziöser Anämie oder einer anderen durch Vitamin-B₁₂-Mangel bedingten Anämie leiden.
- in Kombination mit 5-Fluorouracil im Fall von bestehenden Kontraindikationen gegen 5-Fluorouracil, insbesondere wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- in Kombination mit 5-Fluorouracil wenn Sie an starkem Durchfall leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Levofolic anwenden.

Allgemeines

Levofolic darf in Kombination mit 5-Fluorouracil oder Methotrexat nur unter direkter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes angewendet werden.

Levofolinsäure darf nicht in die Flüssigkeit, die das Rückenmark umgibt, verabreicht werden (intrathekal), da bei dieser Art der Anwendung starke Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle, auftraten.

Wenn Ihnen bestimmte zytotoxische (zellschädigende) Substanzen wie Hydroxycarbamid, Cytarabin, Mercaptopurin oder Thioguanin verabreicht werden, kann bei Ihnen eine Makrozytose (Vergrößerung der roten Blutzellen) auftreten. Eine solche Makrozytose sollte nicht mit Levofolinsäure behandelt werden.

Wenn Sie an Epilepsie leiden und diese mit bestimmten Arzneimitteln behandelt wird (Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon), kann es unter Anwendung von Levofolinsäure zu einem erhöhten Anfallsrisiko kommen. Dies ist durch eine Abnahme der Konzentration des anti-epileptischen Arzneimittels im Blutplasma bedingt. Ihr Arzt wird daher wahrscheinlich während und nach der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um die Konzentration des anti-epileptischen Arzneimittels in Ihrem Blutplasma zu bestimmen. Falls erforderlich, wird die Dosis des anti-epileptischen Arzneimittels angepasst.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Levofolic in Kombination mit Methotrexat
Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Levofolinsäure nicht zeitgleich mit einem Folsäureantagonisten (z. B. Methotrexat) verabreicht wird, da hierdurch die therapeutische Wirkung des Antagonisten reduziert werden kann.

Ihr Arzt wird darüber hinaus sicherstellen, dass Ihnen keine überhöhte Dosis an Levofolinsäure verabreicht wird, da dies die Anti-Tumor-Wirkung von Methotrexat abschwächen könnte.

Eine versehentliche Überdosierung eines Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat wird jedoch sofort als medizinischer Notfall behandelt werden.

Wenn Sie bereits an einer Nierenfunktionsstörung oder unzureichender Flüssigkeitszufuhr leiden, oder wenn Sie bestimmte entzündungs- oder schmerzhemmende Arzneimittel anwenden (nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente, wie Ibuprofen, Diclofenac oder Salizylate z. B. ein Acetylsalicylat wie Aspirin®), kann die Ausscheidung von Methotrexat durch Flüssigkeitsansammlungen, z. B. in der Bauchhöhle oder im Bereich zwischen Brustkorb und Lunge, verzögert werden.

Unter solchen Umständen können höhere Dosen Levofolic oder eine Verlängerung der Behandlung erforderlich sein.

Eine verzögerte Ausscheidung des Methotrexats kann wiederum Ihre Nierenfunktion beeinträchtigen, wodurch sich die Konzentration des Methotrexats im Blut erhöhen kann.

In diesem Fall können ebenfalls eine Erhöhung der Dosis von Levofolic oder eine Verlängerung des Behandlungszeitraums erforderlich sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Levofolic in Kombination mit 5-Fluorouracil

In der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil kann Levofolinsäure das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können, sind:

- verringerte Anzahl weißer Blutkörper
- Entzündung der Schleimhäute (z. B. im Mund und/oder Magen)
- Durchfall

Wenn bei Ihnen zweimal täglich wässriger Stuhlgang und/oder eine Entzündung der Schleimhäute (leichte bis mittelschwere Geschwüre) auftritt, müssen Sie sofort Ihren Arzt aufsuchen.

Eine Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil und Levofolinsäure wird weder eingeleitet noch fortgeführt werden, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, die den Magen-Darm-Trakt betreffen, unabhängig von deren Schweregrad.

Ihr Arzt wird Sie insbesondere dann sorgfältig überwachen, wenn bei Ihnen Durchfall auftritt, da Ihr Zustand sich rasch verschlechtern kann und sich schwerwiegende Nebenwirkungen entwickeln können. Erst nach vollständigem Abklingen der Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, wird Ihr Arzt die Kombinationstherapie von Levofolinsäure mit 5-Fluorouracil einleiten oder fortsetzen.

Ältere oder geschwächte Patienten, sowie Patienten, die sich vor der Behandlung einer Strahlentherapie unterzogen haben, sollten besonders achtgeben, da insbesondere bei diesen Patienten Levofolinsäure die 5-Fluorouracil-Toxizität erhöhen kann.

Anwendung von Levofolic zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Die Wirkung eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel kann beeinflusst werden, wenn diese zusammen mit Levofolic verabreicht werden: Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Succinimid (Arzneimittel für die Behandlung von Epilepsie). Ihr Arzt kann die Konzentration dieser Arzneimittel in Ihrem Blut kontrollieren und die Dosis anpassen, um ein vermehrtes Auftreten von Krampfanfällen zu verhindern.

Wenn Levofolic zusammen mit Methotrexat verabreicht wird, kann es die Wirkung dieses Arzneimittels abschwächen.

Die gleichzeitige Anwendung von Levofolic mit 5-Fluorouracil verstärkt Wirksamkeit und Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil.

Wenn Levofolic zusammen mit einem Folsäure-Antagonisten (z. B. Cotrimoxazol, Pyrimethamin) gegeben wird, kann die Wirksamkeit des Folsäure-Antagonisten entweder vermindert oder vollständig aufgehoben werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es ist unwahrscheinlich, dass Sie mit einem Folsäure-Antagonisten oder mit 5-Fluorouracil behandelt werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Sollte Ihnen jedoch während der Schwangerschaft oder Stillzeit ein Folsäure-Antagonist verabreicht werden, kann dieses Arzneimittel (Levofolic) zur Verringerung der Nebenwirkungen des Folsäure-Antagonisten angewendet werden.

Schwangerschaft

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die alleinige Gabe von Levofolic während der Schwangerschaft eine schädigende Wirkung hat.

Wenn Sie schwanger sind, darf Ihnen Methotrexat nur dann verabreicht werden, wenn der Nutzen für Sie die eventuellen Risiken für Ihr Kind aufwiegt.

Sollte Ihnen während der Schwangerschaft Methotrexat verabreicht werden, kann Dinatriumlevofolinat zur Verringerung oder Hemmung der Wirkung von Methotrexat ohne Einschränkung angewendet werden.

Wenn Sie schwanger sind, darf Ihnen keine Kombinationstherapie mit Levofolic und 5-Fluorouracil verabreicht werden.

Stillzeit

Vor Beginn einer Behandlung mit Methotrexat oder 5-Fluorouracil müssen Sie abstillen.

Die Anwendung von Levofolic allein ist während der Stillzeit möglich.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die alleinige Verabreichung von Levofolic die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Ihr Allgemeinzustand ist hierfür von größerer Bedeutung als eventuell durch Levofolic bedingte Effekte.

Levofolic enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Levofolic anzuwenden?

Die Zubereitung und Verabreichung von Levofolic darf nur von ausgebildetem medizinischem Fachpersonal ausgeführt werden.

Levofolic darf nur intravenös verabreicht werden, entweder unverdünnt als Injektion oder als Infusion nach Verdünnung.

Levofolic darf nicht in die Flüssigkeit, die das Rückenmark umgibt, verabreicht werden (intrathekal).

Dosierung von Levofolic zur Vorbeugung von Intoxikationserscheinungen bei Methotrexat-Therapie

Wenn bei der Behandlung Ihrer Krebserkrankung eine Methotrexat-Dosis von mehr als 500 mg/m² Körperoberfläche angewendet wird, muss Ihnen anschließend Levofolinensäure verabreicht werden. Bei Dosen von 100 mg/m² – 500 mg/m² kann Ihr Arzt eine Verabreichung von Levofolinensäure in Betracht ziehen.

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Ihnen die richtige Dosis für Ihren Zustand gegeben wird.

Dosierung von Levofolic zur Verstärkung der Zytotoxizität von 5-Fluorouracil

Es gibt verschiedene Therapieprotokolle für die Kombinationstherapie von Levofolic mit 5-Fluorouracil (wöchentliches Therapieprotokoll, zweiwöchentliches Therapieprotokoll und monatliches Therapieprotokoll).

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Ihnen innerhalb des entsprechenden Therapieprotokolls die richtige Dosis für Ihren Krankheitszustand verabreicht wird.

Wenn eine größere Menge von Levofolic angewendet wurde, als vorgeschrieben

Große Mengen Levofolic können die Wirksamkeit von Folsäure-Antagonisten wie Methotrexat aufheben. Sollte eine Überdosierung von 5-Fluorouracil in Kombination mit Levofolic erfolgt sein, sind die Anweisungen für den Fall einer Überdosierung von 5-Fluorouracil zu befolgen.

Wenn Sie eine zu große Menge Levofolic angewendet/eingenommen haben, informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das Informationszentrum für Vergiftungsfälle (070/245.245).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenden Sie Levofolic nicht weiter an und wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Schwere allergische Reaktion – Es kann zu plötzlich auftretendem, juckendem Ausschlag (Nesselsucht) kommen, zu Schwellungen der Hände, Füße, Knöchel, des Gesichts, der Lippen, des Mundes oder des Halses (wodurch es zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen kommen kann), und Sie können das Gefühl haben, in Ohnmacht zu fallen. Dies ist eine schwerwiegende Nebenwirkung. Sie könnten notärztliche Hilfe benötigen.

Weitere Nebenwirkungen, die auftreten können:

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Fieber

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Schlaflosigkeit, Unruhe und Depression nach hohen Dosen
- Magen-Darm-Probleme (nach hohen Dosen)
- Anstieg der Häufigkeit von Anfällen bei Epileptikern

Natriumlevofolinat in Kombination mit 5-Fluorouracil

Wenn Sie Levofolinsäure in Kombination mit einem Arzneimittel gegen Krebs bekommen, das Fluoropyrimidine enthält, ist es wahrscheinlicher, dass bei Ihnen folgende Nebenwirkungen dieses anderen Arzneimittels auftreten:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Abnahme der Anzahl von Blutzellen (einschließlich lebensbedrohlicher Zustände)
- Entzündung (schmerzhafte Schwellung und Rötung) der Schleimhäute des Darms und des Mundes (lebensbedrohliche Zustände sind aufgetreten)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rötung und Schwellung der Handflächen und Fußsohlen, wodurch sich die Haut ablösen kann (Hand-Fuß-Syndrom)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- höherer Ammoniakgehalt im Blut als normal (Ammoniak ist ein Abfallprodukt, das der Körper bildet)

Im Allgemeinen hängt das Nebenwirkungsprofil von dem für 5-Fluorouracil angewendeten Therapieprotokoll ab, was durch die Verstärkung der 5-Fluorouracil-Toxizitäten durch Levofolinsäure verursacht ist.

Monatliches Therapieprotokoll:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Erbrechen, Übelkeit

Es wurde keine Verstärkung der anderen 5-Fluorouracil induzierten Toxizitäten (z. B. Neurotoxizität) beobachtet.

Wöchentliches Therapieprotokoll:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- starker Durchfall und Austrocknung, was eine Folge des Durchfalls sein kann. Dies kann eine Einweisung ins Krankenhaus zur Behandlung erforderlich machen oder sogar zum Tod führen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen (siehe Angaben unten). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

<u>EUROSTATION II</u> <u>Victor Hortaplein, 40/40</u> <u>B-1060 Brussel</u>	<u>Postfach 97</u> <u>B-1000 Brussel Madou</u>
---	---

Website: www.fagg-afmps.be

E-Mail: patientinfo@fagg-afmps.be

5. Wie ist Levofolic aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach Verw. bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Levofolic enthält

Der Wirkstoff ist Levofolinsäure.

Ein ml der Lösung enthält 54,65 mg Dinatriumlevofolinat, entsprechend 50 mg Levofolinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 1 ml Lösung enthält 54,65 mg Dinatriumlevofolinat, entsprechend 50 mg Levofolinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 4 ml Lösung enthält 218,6 mg Dinatriumlevofolinat, entsprechend 200 mg Levofolinsäure.

Jede Durchstechflasche mit 9 ml Lösung enthält 491,85 mg Dinatriumlevofolinat, entsprechend 450 mg Levofolinsäure.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumhydroxyd, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Levofolic aussieht und Inhalt der Packung

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

National version: 03/2020

<not for print>

Levofolic ist eine klare, farblose bis leicht gelbe Injektions-/Infusionslösung. Es wird in farblosen Glasdurchstechflaschen (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen und Flip-off-Kappe aus Aluminium vermarktet.

Packungsgrößen:

Durchstechflaschen mit 1 ml, 4 ml oder 9 ml Injektions- oder Infusionslösung in Packungen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Zulassungsnummern

Levofolic 50 mg/ml: BE314596

Levofolic 200 mg/4ml: BE314605

Levofolic 450 mg/9ml: BE314614

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

Hersteller:

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

<nur Frankreich>

medac s.a.s.

23 rue Pierre Gilles de Gennes

69007 Lyon

Frankreich

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Belgien: Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion

Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie

Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Deutschland: Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Estland: Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus

Finnland: Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos

Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Frankreich: Levofolate de sodium medac 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion

Italien: Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

Lettland: Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai

Litauen: Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

Polen: Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

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

National version: 03/2020

<not for print>

Portugal:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Schweden:	Natriumlevofolinat medac
Slowakei:	Levofolic 50 mg/ml injekčný alebo infúzny roztok
Slowenien:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Vereinigtes Königreich:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion

<Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im 03/2020.>
Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im 08/2020.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anweisungen für Gebrauch und Handhabung von Levofolic

Die Herstellung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Levofolic kann mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden.

Levofolic ist kompatibel mit 5-Fluorouracil.

Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel angewendet werden.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zum intravenösen Gebrauch.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen oder nach Verdünnung

Nach Mischen mit 5-Fluorouracil oder Verdünnung mit 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 72 Stunden bei 20 – 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort eingesetzt, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist, sollte die Zubereitung nicht länger als 24 Stunden bei 2 – 8 °C gelagert werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Verstärkung der Zytotoxizität von 5-Fluorouracil

Verschiedene Therapieprotokolle und Dosierungen werden verwendet, ohne dass eine Dosierung als die optimale Dosierung nachgewiesen wurde.

Die folgenden Schemata wurden bei Erwachsenen und Älteren zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten kolorektalen Karzinoms angewendet und werden als Beispiele genannt.

Zweiwöchentliches Therapieprotokoll: 100 mg/m² Levofolinsäure (= 109,3 mg/m² Dinatriumlevofolinat) als intravenöse Infusion über 2 Stunden, gefolgt von 400 mg/m² 5-Fluorouracil

als Bolus und 22 Stunden Infusion von 5-Fluorouracil (600 mg/m²) an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 2.

Wöchentliches Therapieprotokoll: 10 mg/m² Levofolinsäure (= 10,93 mg/m² Dinatriumlevofolinat) als *i.v.* Bolusinjektion oder 100 bis 250 mg/m² Levofolinsäure (= 109,3 mg/m² bis 273,25 mg/m² Dinatriumlevofolinat) als *i.v.* Infusion über 2 Stunden mit 500 mg/m² 5-Fluorouracil als *i.v.* Bolusinjektion zur Mitte oder zum Ende der Dinatriumlevofolinat-Infusion.

Monatliches Therapieprotokoll: 10 mg/m² Levofolinsäure (= 10,93 mg/m² Dinatriumlevofolinat) als *i.v.* Bolusinjektion oder 100 bis 250 mg/m² Levofolinsäure (= 109,3 mg/m² bis 273,25 mg/m² Dinatriumlevofolinat) als *i.v.* Infusion über 2 Stunden, unmittelbar gefolgt von 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 425 oder 370 mg/m² als *i.v.* Bolusinjektion während 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Unter der Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil kann eine Modifizierung der 5-Fluorouracil-Dosen und der Behandlungsintervalle in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten, des klinischen Ansprechens und der dosislimitierenden Toxizität, wie in der Produktinformation zu 5-Fluorouracil angegeben, notwendig werden. Eine Reduzierung der Dinatriumlevofolinat-Dosis ist nicht notwendig.

Die Anzahl der Wiederholungszyklen liegt im Ermessen des Arztes.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die Anwendung dieser Kombinationen bei Kindern vor.

Dinatriumlevofolinat-Rescue in der Methotrexat-Therapie

Da das Dosierungsschema des Dinatriumlevofolinat-Rescues stark von der Anwendungsart und -methode der mittel- oder hochdosierten Methotrexat-Anwendung abhängt, gibt das Methotrexatprotokoll das Dosierungsschema des Dinatriumlevofolinat-Rescues vor. Daher ist es das Beste, sich hinsichtlich der Anwendungsart und -methode von Dinatriumlevofolinat auf das angewandte Mittel- oder Hochdosismethotrexat-Protokoll zu beziehen.

Die folgenden Richtlinien können zur Illustration der Protokolle, die bei Erwachsenen, Älteren und Kindern angewandt werden, dienen:

Die parenterale Anwendung des Dinatriumlevofolinat-Rescues muss bei Patienten mit Malabsorptionssyndromen oder anderen gastrointestinalen Störungen erfolgen, wenn die enterale Absorption nicht sichergestellt ist.

Wegen der sättigbaren enteralen Absorption von Dinatriumlevofolinat sollten Dosierungen von über 12,5 – 25 mg Levofolinsäure parenteral verabreicht werden.

Das Dinatriumlevofolinat-Rescue wird notwendig, wenn Methotrexat in Dosen über 500 mg/m² Körperoberfläche gegeben wird, und sollte bei Dosen von 100 mg bis 500 mg/m² Körperoberfläche in Erwägung gezogen werden.

Die Dosierung und Dauer des Dinatriumlevofolinat-Rescues hängen in erster Linie von der Art und Dosierung der Methotrexat-Therapie, dem Auftreten von Symptomen der Toxizität und der individuellen Exkretionskapazität für Methotrexat ab. Als eine Regel sollte die erste Dosis Dinatriumlevofolinat 7,5 mg (3 – 6 mg/m²) 12 – 24 Stunden (spätestens 24 Stunden) nach dem Beginn der Methotrexat-Infusion gegeben werden. Die gleiche Dosis wird während der folgenden 72 Stunden alle 6 Stunden verabreicht. Nach mehreren parenteralen Dosen kann auf die orale Form übergegangen werden.

Zusätzlich zur Anwendung von Dinatriumlevofolinat sind Maßnahmen, die die prompte Ausscheidung von Methotrexat sicherstellen, integrale Bestandteile des Dinatriumlevofolinat-Rescues.

Diese Maßnahmen beinhalten:

- a. Alkalisierung des Urins, so dass der pH-Wert des Urins vor der Methotrexat-Infusion größer als 7,0 ist (dies erhöht die Löslichkeit des Methotrexats und seiner Metabolite).
- b. Aufrechterhaltung eines Urinflusses von 1.800 – 2.000 cc/m²/24 Stunden durch erhöhte orale oder intravenöse Flüssigkeitszufuhr an den Tagen 2, 3 und 4 nach der Methotrexat-Therapie.
- c. Die Plasma-Methotrexat-Konzentration, BUN und das Serumkreatinin sollten an Tag 2, 3 und 4 gemessen werden.

Diese Maßnahmen müssen aufrechterhalten werden bis der Methotrexat-Spiegel im Plasma weniger als 10⁻⁷ molar ist (0,1 µM).

Eine verzögerte Methotrexat-Ausscheidung kann bei manchen Patienten beobachtet werden. Sie kann durch eine Flüssigkeitsansammlung in sogenannten „dritten Räumen“ (d. h. Aszites oder Pleuraergüsse), Niereninsuffizienz oder unzureichende Flüssigkeitszufuhr bedingt sein. Unter solchen Umständen kann eine höhere Dosierung von Dinatriumlevofolinat oder eine verlängerte Verabreichung angezeigt sein. Bei Patienten mit einer verzögerten frühen Methotrexatelimination besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie ein reversibles Nierenversagen entwickeln.

48 Stunden nach dem Start der Methotrexat-Infusion sollte der verbliebene Methotrexat-Spiegel gemessen werden. Wenn der verbliebene Methotrexat-Spiegel > 0,5 µmol/l ist, sollten die Dinatriumlevofolinat-Dosierungen nach der folgenden Tabelle angepasst werden:

Verbliebener Methotrexat-Blutspiegel 48 Stunden nach dem Start der Methotrexat- Anwendung:	Levofolinsäure, die zusätzlich alle 6 Stunden über 48 Stunden angewandt werden sollte oder bis der Methotrexat-Spiegel niedriger ist als 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