

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levofolinic acid medac, 50 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 54,65 mg dinaatriumlevofolinaati, mis vastab 50 mg levofoliinhappele.

Üks 1 ml viaal sisaldab 54,65 mg dinaatriumlevofolinaati, mis vastab 50 mg levofoliinhappele.

Üks 4 ml viaal sisaldab 218,6 mg dinaatriumlevofolinaati, mis vastab 200 mg levofoliinhappele.

Üks 9 ml viaal sisaldab 491,85 mg dinaatriumlevofolinaati, mis vastab 450 mg levofoliinhappele.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Kollakas läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dinaatriumlevofolinaat on näidustatud:

- foolhappe antagonistide, nt metotreksaadi, toksilisuse vähendamiseks ja toime lõpetamiseks tsütotoksilise ravi ja üleannustamise korral täiskasvanutel ja lastel;
- koos 5-fluorouratsiiliga tsütotoksilises ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Dinaatriumlevofolinaat koos 5-fluorouratsiiliga tsütotoksilises ravis

Dinaatriumlevofolinaati koos 5-fluorouratsiiliga võivad kasutada ainult arstid, kellel on kogemusi folinaatide kasutamisega koos 5-fluorouratsiiliga tsütotoksilises ravis.

Kasutatakse erinevaid raviskeeme ja annuseid ning ei ole tõestatud ühegi annuse optimaalsust. Täiskasvanutel ja eakatel on kasutatud kaugelearenenud või metastaatilise käär- või pärasoolevähi raviks näiteks järgmisi raviskeeme.

Raviskeem manustamisega kaks korda kuus: 100 mg/m² levofoliinhapet (= 109,3 mg/m² dinaatriumlevofolinaati) intravenoosse infusioonina kahe tunni jooksul, seejärel boolussüstina 400 mg/m² 5-fluorouratsiili ja 22-tunnine infusioon 5-fluorouratsiili (600 mg/m²) 2 päeva järjest, iga 2 nädala järel nädala 1. ja 2. päeval.

Raviskeem manustamisega üks kord nädalas: 10 mg/m² levofoliinhapet (= 10,93 mg/m² dinaatriumlevofolinaati) intravenoosse boolussüstina või 100...250 mg/m² levofoliinhapet (= 109,3...273,25 mg/m² dinaatriumlevofolinaati) intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul, pluss 500 mg/m² 5-fluorouratsiili intravenoosse boolussüstina dinaatriumlevofolinaadi infusiooni keskel või lõpus.

Raviskeem manustamisega üks kord kuus: 10 mg/m² levofoliinhapet (= 10,93 mg/m² dinaatriumlevofolinaati) intravenoosse boolussüstina või 100...250 mg/m² levofoliinhapet (= 109,3...273,25 mg/m² dinaatriumlevofolinaati) intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul, millele järgneb kohe 425 või 370 mg/m² 5-fluorouratsiili intravenoosse boolussüstina, 5 päeva järjest.

Kasutamisel koos 5-fluorouratsiiliga võib osutada vajalikuks muuta 5-fluorouratsiili annust ja ravivaba intervalle, olenevalt patsiendi seisundist, ravivastusest ja annust piiravast toksilisusest, nagu 5-fluorouratsiili ravimiteabes märgitud. Dinaatriumlevofolinaadi annuse vähendamine ei ole vajalik.

Kasutatavate ravitsükli arvu otsustab arst.

Lapsed

Andmed nende ravimikombinatsioonide kasutamise kohta lastel puuduvad.

Dinaatriumlevofolinaat päästva ravimina ravis metotreksaadiga

Kuna dinaatriumlevofolinaadi kasutamisel päästva ravimina on olemas annustamisskeem suuresti keskmiste või suurte annustega metotreksaadi annustest ja manustamisviisist, määrab metotreksaadi raviskeem dinaatriumlevofolinaadi kui päästva ravimi annustamisskeemi. Seepärast on dinaatriumlevofolinaadi manustamisel kõige parem lähtuda annustamise ja manustamisviisi osas metotreksaadi puhul kasutatavast keskmise või suure annusega raviskeemist.

Täiskasvanute, eakate ja laste raviskeemide puhul võib järgida näiteks järgmisi juhiseid:

Dinaatriumlevofolinaadi kasutamisel päästva ravimina imendumishäirete sündroomiga või muude seedetrakti häiretega patsientidel, kelle puhul enteraalne imendumine ei ole tagatud, manustatakse seda parenteraalselt.

Dinaatriumlevofolinaadi enteraalset imendumist küllastavuse tõttu tuleb levofoliinhappe annuseid üle 12,5...25 mg manustada parenteraalselt.

Dinaatriumlevofolinaati on vaja kasutada päästva ravimina metotreksaadi manustamisel annustes üle 500 mg/m² kehapinna kohta ning seda tuleb kaaluda ka annuste puhul 100...500 mg/m² kehapinna kohta.

Dinaatriumlevofolinaadi annused ja ravi kestus selle kasutamisel päästva ravimina sõltuvad eeskätt metotreksaatravi liigist ja annustest, mürgistussümptomite tekkimisest ja metotreksaadi individuaalsest eritumisest patsiendil. Levofoliinhappe algannuseks on reeglina 7,5 mg (3...6 mg/m²), mis manustatakse 12...24 tundi (hiljemalt 24 tundi) pärast metotreksaadi infusiooni algust. Sama annust manustatakse 72 tunni jooksul iga 6 tunni järel. Pärast mitme parenteraalse annuse manustamist võib üle minna suukaudsele ravile.

Lisaks dinaatriumlevofolinaadi manustamisele on tähtis võtta meetmeid metotreksaadi kiire eritumise tagamiseks.

Need meetmed on järgmised:

- a. Uriini leelistamine, et selle pH oleks enne metotreksaadi infusiooni üle 7,0 (metotreksaadi ja selle metaboliitide lahustuvuse parandamiseks).

- b. Uriinierituse hoidmine tasemel 1800...2000 cm³/m²/24 tunni jooksul vedelike suukaudse või intravenoosse manustamise teel 2., 3. ja 4. päeval pärast ravi metotreksaadiga.
- c. 2., 3. ja 4. päeval tuleb mõõta plasma metotreksaadikontsentratsiooni, kusiaine- ja kreatiniinitaset. Neid meetmeid tuleb jätkata, kuni plasma metotreksaaditase jääb alla 10⁻⁷ mooli (0,1 μM).

Mõnel patsiendil metotreksaadi eritumine aeglustub. Seda võib põhjustada vedelikukogumite tekkimine (näiteks astsiidi või pleuraefusiooni korral), neerupuudulikkus või ebapiisav hüdratsioon. Neil juhtudel võib olla näidustatud dinaatriumlevofolinaadi suuremate annuste kasutamine või pikemaajalisem manustamine. Patsientidel, kellel toimub metotreksaadi varane eliminatsioon aeglasemalt, võib tekkida pöörduv neerupuudulikkus.

Metotreksaadi jääkide taset tuleb mõõta 48 tunni möödumisel metotreksaadi infusiooni algusest. Kui metotreksaadi jääkide tase on > 0,5 mikromooli/l, tuleb dinaatriumlevofolinaadi annuseid kohandada järgmise tabeli põhjal:

Metotreksaadi jääkide tase veres 48 tunni möödumisel metotreksaadi manustamise algusest:	Manustada täiendavalt levofoliinhapet iga 6 tunni järel 48 tunni jooksul või kuni metotreksaadi tase langeb alla 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

Manustamisviis

Dinaatriumlevofolinaati manustatakse intravenoosselt, kas lahjendamata lahuse süstimise teel või pärast lahjendamist infusiooni teel. **Dinaatriumlevofolinaati ei tohi manustada intratekaalselt.**

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid
Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Dinaatriumlevofolinaat ei sobi pernitsioosse aneemia ega teiste B₁₂-vitamiini vaegusest põhjustatud aneemiade raviks. Kuigi patsient võib hematoloogiliselt paraneda, neuroloogilised nähud progresseeruvad.

Dinaatriumlevofolinaadi kasutamine koos 5-fluorouratsiiliga ei ole näidustatud järgmistel juhtudel:

- olemasolevad vastunäidustused 5-fluorouratsiilile
- raske diarröa.

Kombineeritud ravi dinaatriumlevofolinaadi ja 5-fluorouratsiiliga ei tohi alustada ega jätkata patsientidel, kellel on ükskõik millise raskusastmega seedetrakti toksilisuse sümptomid, kuni nende sümptomite täieliku kadumiseni. Diarröaga patsiente tuleb jälgida eriti hoolikalt kuni diarröa kadumiseni, sest nende seisund võib kiiresti halveneda ja surmaga lõppeda (vt ka lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Dinaatriumlevofolinaadi kasutamise kohta koos metotreksaadi või 5-fluorouratsiiliga raseduse ja imetamise ajal vt lõik 4.6 ning metotreksaadi ja 5-fluorouratsiili sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dinaatriumlevofolinaati võib manustada ainult intravenoosselt, kas lahjendamata lahust süstides või lahjendatud lahust infundeerides, ning seda ei tohi manustada intratekaalselt.

Foliinhappe intratekaalne manustamine pärast metotreksaadi intratekaalset üleannustamist on lõppenud surmaga.

Üldiselt

Dinaatriumlevofolinaati võib kasutada koos metotreksaadi või 5-fluorouratsiiliga ainult vähi keemiaravi kasutamises kogenud arsti vahetu järelevalve all.

Ravi dinaatriumlevofolinaadiga võib varjata pernitsioosset aneemiat ja teisi B₁₂-vitamiini vaegusest põhjustatud aneemiaid.

Paljud tsütotoksilised ravimid – DNA sünteesi otsesed või kaudsed inhibiitorid – põhjustavad makrotsütoosi (hüdrosükarbamiid, tsütarabiin, merkaptopuriin, tioguaaniin). Seda makrotsütoosi ei tohi dinaatriumlevofolinaadiga ravida.

Epilepsiahaiged

Fenobarbitaali, fenütoiini, primidooni ja suksinimiididega ravitavatel epilepsiahaigetel on epilepsiaravimite plasmakontsentratsioonide alanemise tõttu epilepsiahoogude sagenemise risk. Ravi ajal dinaatriumlevofolinaadiga ja pärast ravi lõppu on soovitatav patsienti kliiniliselt jälgida, näiteks jälgides plasmakontsentratsioone, ja vajaduse korral kohandada epilepsiaravimi annust (vt lõik 4.5).

Dinaatriumlevofolinaat/5-fluorouratsiil

Kombineeritud raviskeemis 5-fluorouratsiiliga võib dinaatriumlevofolinaat tugevdada või muuta 5-fluorouratsiili toksilisuse profiili, eriti eakatel või nõrkadel patsientidel. See avaldub kõige sagedamini leukopeenia, mukosiidi, stomatiidi ja/või diarröana, mis võib olla annust piirav. Dinaatriumlevofolinaadi ja 5-fluorouratsiili kombineeritud kasutamisel tuleb 5-fluorouratsiili annust vähendada toksilisuse korral rohkem kui ainult 5-fluorouratsiili kasutamisel.

Seedetrakti toksilisuse nähte täheldatakse sagedamini ning need võivad olla raskekujulisemad või isegi eluohtlikud (eelkõige stomatiit ja diarröa). Rasketel juhtudel tuleb ravi 5-fluorouratsiili ja dinaatriumlevofolinaadiga katkestada ja anda toetavat intravenoosset ravi.

Kombineeritud ravi 5-fluorouratsiiliga/dinaatriumlevofolinaadiga ei tohi alustada ega jätkata patsientidel, kellel on ükskõik millise raskusastmega seedetrakti toksilisuse sümptomid, kuni nende sümptomite täieliku kadumiseni.

Kuna diarröa võib olla seedetrakti toksilisuse sümptom, tuleb diarröaga patsiente hoolikalt jälgida kuni sümptomite täieliku kadumiseni, sest nende seisund võib kiiresti halveneda ja surmaga lõppeda.

Diarröa ja/või stomatiidi tekkimisel on soovitatav vähendada 5-fluorouratsiili annust kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Need toksilisused kalduvad tekkima eriti eakatel ja haiguse tõttu väikese füüsilise jõudlusega patsientidel. Seepärast tuleb olla nende patsientide ravimisel eriti ettevaatlik.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid kohe oma raviarsti poole, kui neil tekib stomatiit (kerged või mõõdukad haavandid) ja/või diarröa (vesine kõhulahtisus või soolte liikumine) kaks korda päevas (vt ka lõik 4.2).

Erilist tähelepanu tuleb pöörata eakate või nõrkade või eelnevat kiiritusravi saanud patsientide ravile, sest neil patsientidel võib olla suurem oht raske toksilisuse tekkimiseks, ning neil patsientidel on soovitatav alustada ravi 5-fluorouratsiili väiksema annusega.

Dinaatriumlevofolinaat/metotreksaat

Dinaatriumlevofolinaati ei tohi manustada samaaegselt antineoplastilise foolhappe antagonistiga (nt metotreksaat) kliinilise toksilisuse muutmiseks või kõrvaldamiseks, sest see võib antagonistiga ravitoime tühistada, välja arvatud foolhappe antagonistiga üleannustamise korral (vt allpool).

Täpsem teave metotreksaadi toksilisuse vähendamise kohta on esitatud metotreksaadi ravimi omaduste kokkuvõttes.

Juhuslikku üleannustamist folaadi antagonistiga, näiteks metotreksaadiga tuleb ravida kiiresti meditsiinilise hädaolukorrana. Mida rohkem jääb aega metotreksaadi manustamise ja päästva dinaatriumlevofolinaadi manustamise vahele, seda väiksem on dinaatriumlevofolinaadi toksilisusevastane toime. Dinaatriumlevofolinaadi optimaalse annuse ja ravi kestuse kindlaksmääramiseks on oluline jälgida seerumi metotreksaadikontsentratsiooni. Vedelikukogumid (s.t astsiit, pleuraefusioon), neerupuudulikkus, ebapiisav hüdratsioon või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete või salitsülaatide manustamine võivad põhjustada metotreksaadi aeglasemat eritumist. Neil juhtudel võib olla näidustatud dinaatriumlevofolinaadi suuremate annuste kasutamist või pikemaajalist manustamist.

Dinaatriumlevofolinaat ei mõjuta metotreksaadi mittehematoloogilist toksilisust, näiteks metotreksaadi ja/või selle metaboliidi neerudes sadestumisest tulenevat nefrotoksilisust. Patsientidel, kellel toimub metotreksaadi varane eliminatsioon aeglasemalt, võivad tekkida pöörduv neerupuudulikkus ja kõik metotreksaadiga seotud toksilisused (vt metotreksaadi ravimi omaduste kokkuvõtet). Olemasolev või metotreksaadist põhjustatud neerupuudulikkus on potentsiaalselt seotud metotreksaadi eritumise aeglustumisega ja võib suurendada dinaatriumlevofolinaadi suuremate annuste või pikemaajalise kasutamise vajadust.

Ülemäärased dinaatriumlevofolinaadi annused tuleb vältida, sest sellega võidakse kahjustada metotreksaadi kasvavavastast toimet, eriti kesknärvisüsteemi kasvajate puhul, millesse dinaatriumfolinaat kuhjub pärast korduvaid ravikuure.

Resistentsus metotreksaadi suhtes läbi membraani toimuva transpordi vähenemise tagajärjel tähendab ka resistentsust foliinhappe päästva toime suhtes, kuna mõlemal ravimil on ühesugune transpordisüsteem.

Laboratoorsete parameetrite kõrvalekallete või kliinilise toksilisuse täheldamisel tuleb alati arvesse võtta võimalust, et patsient kasutab teisi ravimeid, millel on metotreksaadiga koostoime (nt ravimid, mis võivad häirida metotreksaadi eliminatsiooni või seondumist seerumi albumiiniga).

Taedaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Dinaatriumlevofolinaat on foolhappe antagonistide, nt metotreksaadi antidoot. Pärast metotreksaadi kasutamist võib dinaatriumlevofolinaadi üleannustamise tagajärjel metotreksaadi toime kaduda ("ülemäärane päästmine").

Dinaatriumlevofolinaadi manustamisel koos foolhappe antagonistiga (nt kotrimoksasool, pürimetamiin) võib foolhappe antagonistiga toime kas väheneda või täielikult neutraliseeruda.

Dinaatriumlevofolinaadi samaaegsel manustamisel koos 5-fluorouratsiiliga on ilmnenud 5-fluorouratsiili efektiivsust ja toksilisust suurendav toime. 600 mg/m² 5-fluorouratsiili manustamisel (intravenoosse boolussüstina üks kord nädalas) koos dinaatriumlevofolinaadiga on täheldatud eluohtlikke diarröasid. Dinaatriumlevofolinaadi ja 5-fluorouratsiili kombineeritud kasutamisel tuleb 5-fluorouratsiili annust vähendada rohkem kui ainult 5-fluorouratsiili kasutamisel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dinaatriumlevofolinaat võib vähendada epilepsiaravimite – fenobarbitaali, primidooni, fenütoiini ja suksinimiidide – toimet ning suurendada epilepsiahoogude sagedust (võib täheldada ensüümide indutseerijatest krampidevastaste ravimite tasemete vähenemist vereplasmas, sest maksa metabolism suureneb, kuna folaadid on üks kaasnevaid tegureid) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedate ega imetavate naistega ei ole piisavaid ega hästi kontrollitud kliinilisi uuringuid läbi viidud. Reproduktiivtoksilisuse uuringuid dinaatriumlevofolinaadiga ei ole loomadel läbi viidud. Foliinhappe kahjulikku toimet selle manustamisel raseduse ajal ei ole leitud. Metotreksaati võib raseduse ajal manustada ainult rangete näidustuste korral, kui ravimi kasulikkust emale on kaalutud võimalike ohtudega lootele. Kui patsienti ravitakse hoolimata rasedusest metotreksaadi või muude folaadi antagonistidega, ei ole piiratud dinaatriumlevofolinaadi kasutamine toksilisuse vähendamiseks või vastupidise toime avaldamiseks.

5-fluorouratsiili kasutamine raseduse ja imetamise ajal on üldiselt vastunäidustatud; sama kehtib ka dinaatriumlevofolinaadi kasutamise kohta koos 5-fluorouratsiiliga.

Lisateavet on esitatud ka metotreksaadi, teiste folaadi antagonistide ja 5-fluorouratsiili sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõttes.

Imetamine

Ei ole teada, kas dinaatriumlevofolinaat eritub rinnapiima. Kui dinaatriumlevofolinaadi kasutamine on näidustatud, võib seda kasutada monoterapiana imetamise ajal.

Siiski erituvad metotreksaat ning 5-fluorouratsiil rinnapiima ja mõlemad toimeained on imetamise ajal vastunäidustatud. Enne sellise ravi alustamist tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Andmed puuduvad ainult foliinhappe toime kohta fertiilsusele ja üldisele reproduktiivsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dinaatriumlevofolinaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendi üldine seisund võib olla olulisem kui selle ravimi võimalik toime.

4.8 Kõrvaltoimed

Esinemissagedused

- väga sage ($\geq 1/10$)
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- väga harv ($< 1/10\ 000$)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõik näidustused

Immuunsüsteemi häired	<u>väga harv</u> allergilised reaktsioonid, sh anafülaktoidsed/anafülaktilised reaktsioonid ja urtikaaria
Psühhiaatrilised häired	<u>harv</u> unetus, agiteeritus ja depressioon pärast suuri annuseid

Närvisüsteemi häired	<u>harv</u> epilepsiahoogude sagenemine (vt ka lõik 4.5)
Seedetrakti häired	<u>harv</u> seedetrakti häired pärast suuri annuseid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>aeg-ajalt</u> pärast dinaatriumlevofolinaadi manustamist süstelahusena on täheldatud palavikku

Kasutamine koos 5-fluorouratsiiliga:

Ohutusprofiil sõltub üldiselt 5-fluorouratsiili puhul kasutatavast raviskeemist, kuna 5-fluorouratsiili esilekutsutud toksilisus suureneb.

Vere ja lümfisüsteemi häired	<u>väga sage</u> luuüdi puudulikkus, sh surmaga lõppenud juhud
Ainevahetus- ja toitumishäired	<u>teadmata</u> hüperammoneemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<u>sage</u> palmoplantaarne erütrodüsesteesia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<u>väga sage</u> mukosiit, sh stomatiit ja keiliit. Mukosiidi tagajärjel on esinenud surmajuhte.

Raviskeem manustamisega üks kord kuus:

Seedetrakti häired	<u>väga sage</u> oksendamine ja iiveldus
--------------------	---

Teised 5-fluorouratsiili esilekutsutud toksilisused (nt neurotoksilisus) ei tugevne.

Raviskeem manustamisega üks kord nädalas:

Seedetrakti häired	<u>väga sage</u> diarröa raskekujuliste toksilisustega ning dehüdratsioon, mis vajab haiglaravi või võib isegi surmaga lõppeda
--------------------	---

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Soovituslikust annusest tunduvalt rohkem dinaatriumlevofolinaati kasutanud patsientidel ei ole järelnähte täheldatud.
Spetsiaalne antidoot puudub.

Metotreksaadi kasutamisel võib dinaatriumlevofolinaadi üleannustamine vähendada metotreksaadi efektiivsust ("ülemäärane päästmine").

Üleannustamise korral 5-fluorouratsiili ja dinaatriumlevofolinaadi koos kasutamisel tuleb järgida juhiseid toimimiseks 5-fluorouratsiili üleannustamise korral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastase ravi toksilise toime vastased ained, ATC-kood: V 03 AF

Toimemehhanism

Foliinhape on foolhappe aktiivse vormi tetrahüdroofoolhappe formüülderivaat. Levofoliinhape on ratseemilise foliinhappe bioaktiivne l-isomeer. See osaleb mitmesugustes ainevahetusprotsessides, sealhulgas puriini sünteesis, pürimidiini nukleotiidi sünteesis ja aminohapete ainevahetuses.

Farmakodünaamilised toimed

Biokeemiline põhjendus dinaatriumlevofolinaadi kasutamiseks päästva ravimina ravis metotreksaadiga

Levofoliinhapet kasutatakse sageli folaadi antagonistide, näiteks metotreksaadi toksilisuse vähendamiseks ja neile vastupidise toime avaldamiseks. Levofoliinhappel ja folaadi antagonistidel on sama membraanitranspordi kandja ja nad konkureerivad transportimiseks rakkudesse, stimuleerides folaadi antagonistide väljavoolu. See kaitseb ka rakke folaadi antagonistide toime eest vähenenud folaadihulga täiendamisega. Levofoliinhapet ei ole vaja ensüüm dihüdrofolaadi reduktaasiga redutseerida. Seega on see H4-folaadi eelnevalt redutseeritud allikas; seepärast võib see dihüdrofolaat reduktaasi folaadi antagonistide blokaadist mööduda ja olla foolhappe mitmesuguste koensüümvormide allikaks.

Dinaatriumlevofolinaadi ja 5-fluorouratsiili koos kasutamise biokeemiline põhjendus:

5-fluorouratsiil võib pärssida DNA-sünteesi, seondudes ensüümi tümidülaatsüntetaasiga.

Dinaatriumlevofolinaadi kasutamisel koos 5-fluorouratsiiliga moodustub stabiilne ternaarne kompleks, millesse kuuluvad tümidülaatsüntetaas, 5-fluorodeoksü-uridiinmonofosfaat ja 5,10-metüleentetrahydrofolaat. See põhjustab tümidülaatsüntetaasi laiendatud blokaadi koos DNA biosünteesi pärssimise tugevdamisega, mille tulemusena suureneb tsütotoksilisus võrreldes 5-fluorouratsiili monoterapiaga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Dinaatriumlevofolinaat on bioekvivalentne kaltsiumlevofolinaadiga ja ratsemaadi dinaatriumfolinaadiga levofoliinhappe ja selle põhilise aktiivse metaboliidi 5-metüültetrahydrofoolhappe plasmakontsentratsioonide suhtes pärast aktiivse isomeeri sama molaarse annuse intravenooset manustamist.

Jaotumine

Levofoliinhape seondub valkudega ligikaudu 27% ulatuses. Jaotusmaht on ligikaudu 17,5 liitrit.

Biotransformatsioon

Levofoliinhappe aktiivne isomeervorm (1-5-formüültetrahydrofoolhappe) metaboliseerub maksas kiiresti 5-metüültetrahydrofoolhappeks. Eeldatakse, et see muundumine ei ole dihüdrofolaat reduktaasi juuresolekuga seotud.

Eritumine

Ligikaudu 20% intravenoossest annusest eritub muutumatul kujul uriiniga levofoliinhappena. Levofoliinhappe kliirens on ligikaudu 205 ml/min. Pärast intravenooset manustamist on levofoliinhappe ja aktiivse metaboliidi 5-metüültetrahydrofoolhappe poolväärtusajad vastavalt 0,5 ja 6,5 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse analüüse kasutamise kohta koos 5-fluorouratsiiliga ei ole läbi viidud.

Puudub muu ravi määrajale asjakohane lisateave, mis ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes ei sisaldu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast segamist 5-fluorouratsiiliga või lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega või 5% glükoosilahusega (vt lõik 6.6):

Kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 20...25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvusetud I tüüpi klaasist viaalid bromobutüülkummist korgi ja äratõmmatava alumiiniumkaanega.

Pakendi suurused: viaalid 1 ml, 4 ml või 9 ml süste-/infusioonilahusega, pakendis 1 või 5 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Levofolinic acid medac manustatakse intravenoosselt, kas lahjendamata lahuse süstimise teel või pärast lahjendamist infundeerimise teel. Infusioonilahus tuleb valmistada aseptilistes tingimustes. Süste-/infusioonilahust võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse või 5% glükoosilahusega.

Levofolinic acid medac on 5-fluorouratsiiliga kokkusobiv.

Kasutada võib ainult selgeid nähtavate osakesteta lahuseid.

spc (EE) Levofolinic acid medac 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 04/2020

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

572008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

04/2020