

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofoliinihappo

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Levofolic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Levofolicia
3. Miten Levofolicia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Levofolicin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Levofolic on ja mihin sitä käytetään

Levofoliinihappoa, jota Levofolic sisältää, voidaan joskus käyttää myös muiden kuin tässä pakkausselosteessa mainittujen sairauksien hoitoon. Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai muulta terveydenhuollon ammattilaiselta tarvittaessa ja noudata aina heiltä saamiasi ohjeita.

Levofolicin yhteiskäyttö metotreksaatin kanssa

Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos, kuuluu lääkeryhmään nimeltä vasta-aineet. Nämä ovat syövänhoidon aikana sytostaattien toksisuutta vastaan käytettäviä aineita (solunsalpaajahoito).

Levofolicia käytetään syövänhoidossa aikuisilla ja lapsilla sellaisten aineiden kuin metotreksaatin vaikutuksen kumoamiseksi ja toksisuuden vähentämiseksi, jotka estävät endogeenisen foolihapon vaikutusta (nk. foolihappoantagonistit). Foolihappoantagonistien yliannostus voidaan hoitaa myös käyttämällä Levofolicia.

Levofolicin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäyttö

Levofolicin on osoitettu lisäävän tietyn tyyppisten sytostaattien vaikutusta. Siksi sitä käytetään myös syövänhoidossa lisäämään syöpälääkkeen, 5-fluorourasiilin, soluja tuhoavia vaikutuksia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Levofolicia

Älä käytä Levofolicia

- jos olet allerginen levofoliinihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
- jos sinulla on pernisioidi anemia tai jokin muu B₁₂ -vitamiinin puutoksesta johtuva anemia;
- yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa kun sinulla on ennestään 5-fluorourasiilihoitoon vasta-aiheita, erityisesti kun olet raskaana tai imetät;
- yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa, jos sairastat vakavaa ripulia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Levofolicia.

Yleistä

Levofolicia tulee käyttää yhdessä 5-fluorourasiilin tai metotreksaatin kanssa ainoastaan syövänhoitoon perehtyneen lääkärin välittömässä valvonnassa.

Levofoliinihappoa ei pidä annostella selkäydinnesteseen (intratekaalisesti), koska tämän tyyppisessä hoidossa on todettu vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien kuolema.

Jos Sinulle annostellaan tiettyjä sytostaattisia (soluja tuhoavia) aineita, esim. hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini tai tioguaaniini, Sinulle voi kehittyä makrosytoosi (punasolujen isokokoisuus). Tällaista makrosytoosia ei pidä hoitaa levofoliinihapolla.

Jos sairastat epilepsiaa, jota hoidetaan tietyillä lääkkeillä (fenobarbitaali, fenytoiini tai primidoni), kohtausten riski saattaa lisääntyä. Tämä johtuu epilepsialääkkeiden pitoisuuden vähenemisestä veriplasmassasi. Lääkärisi saattaa suorittaa verikokeita levofoliinihapon annostelun aikana ja annostelun lopettamisen jälkeen. Veriplasmasi epilepsialääkepitoisuus tullaan ehkä tarkistamaan ja annosta säädetään tarpeen mukaan.

Erityiset varotoimenpiteet koskien Levofolicin ja metotreksaatin yhteiskäyttöä

Lääkärisi varmistaa, että levofoliinihappoa ei anneta samanaikaisesti foolihapon antagonistin (esim. metotreksaatin) kanssa, sillä antagonistin terapeutiset vaikutukset saattavat tällöin vähentyä.

Lääkärisi myös välttää liiallisten levofoliinihappoannosten antamista, sillä ne saattavat huonontaa metotreksaatin syöpää estävää vaikutusta.

Vahingossa tapahtunut foolihappoantagonistin, esim. metotreksaatin, yliannostus hoidetaan kuitenkin välittömästi lääketieteellisenä hätätapauksena.

Jos jo sairastat munuaisten vajaatoimintaa, jos Sinulla on riittämätön nesteytys tai jos käytät tulehdus- tai kipulääkkeitä (steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet, esim. ibuprofeeni, diklofenakki tai salisylaattit, esim. asetyylisalisylaatti kuten aspiriini) metotreksaatin erittyminen voi olla hidastunut nestekeräytymän takia, esim. vatsaontelossa tai rintakehän ja keuhkojen välissä. Levofolicin suuremmat annokset tai annosteluajan pidentäminen voivat tällaisissa tapauksissa olla tarpeen.

Metotreksaatin erittymisen pitkittyminen saattaa puolestaan vaikuttaa munuaistoimintaasi, mikä lisää metotreksaatin pitoisuuksia veressä.

Tällaisessa tapauksessa Sinulle saatetaan antaa suurempia Levofolic-annoksia tai levofoliinihapon annostelu-aikaa saatetaan pidentää.

Levofolicin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäyttöä koskevat erityiset varotoimenpiteet

5-fluorourasiilin yhdistelmähoitossa levofoliinihappo saattaa lisätä 5-fluorourasiilin toksisuuden riskiä. Yleisimmät annosta mahdollisesti rajoittavat tapaukset ovat:

- valkosolujen lukumäärän vähentyminen,
- limakalvotulehdus (esim. suussa ja/tai mahassa),
- ripuli.

Jos ulosteesi on löysää kaksi kertaa päivässä ja/tai Sinulla on mahan limakalvojen tulehdus (lieviä tai kohtalaisen vakavia haavaumia), Sinun on otettava yhteys lääkäriisi välittömästi.

Sinulle ei anneta 5-fluorourasiilin ja levofoliinihapon yhdistelmähoitoa eikä yhdistelmähoitoa myöskään ylläpidetä, jos Sinulla esiintyy oireita maha-suolikanavaan kohdistuvista vaikutuksista riippumatta siitä miten vakavia ne ovat.

Varsinkin jos Sinulle kehittyy ripulia lääkärisi tarkkailee Sinua hyvin huolellisesti, sillä terveydentilasi saattaa huonontua nopeasti ja vakavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä.

Lääkärisi aloittaa levofoliinihapon ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoidon tai jatkaa sitä sen jälkeen kun maha-suolikanavan oireet ovat täysin hävinneet.

Läkkäiden tai debiilien taikka aikaisemmin sädehoitoa saaneiden potilaiden tulee noudattaa erityistä varovaisuutta, sillä levofoliinihappo saattaa lisätä 5-fluorourasiilin toksisuuden riskiä.

Muut lääkevalmisteet ja Levofolic

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavien lääkevalmisteiden vaikutus saattaa muuttua jos niitä otetaan yhdessä Levofolicin kanssa: fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini, suksinimidi (epilepsilääkkeitä). Lääkäri saattaa tarkistaa näiden lääkkeiden määrät veressä ja muuttaa annosta, jotta kohtaukset (kouristukset) eivät lisääntyisi.

Jos Levofolicia annetaan samanaikaisesti metotreksaatin kanssa, se saattaa lopettaa tämän lääkkeen asianmukaisen vaikutuksen.

Levofolicin ja 5-fluorourasiilin samanaikainen annostelu lisää 5-fluorourasiilin vaikuttavuutta ja haittavaikutuksia.

Kun Levofolicia annetaan yhdessä foolihapon antagonistin (esim. kotrimoksatsolin, pyrimetamiinin) kanssa, saattaa foolihapon antagonistin vaikuttavuus joko vähentyä tai neutraloitua kokonaan.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

On epätodennäköistä, että lääkäri kehottaisi sinua ottamaan/käyttämään foolihapon antagonistia tai 5-fluorourasiilia raskauden tai imetyksen aikana. Jos kuitenkin olet ottanut/käyttänyt foolihapon antagonistia raskauden tai imetyksen aikana, tätä lääkettä (Levofolicia) voidaan käyttää sen haittavaikutusten vähentämiseen.

Raskaus

Ei ole todisteita siitä, että Levofolic aiheuttaisi haittaa, jos sitä raskauden aikana annostellaan yksinään.

Jos olet raskaana, Sinulle tulee antaa metotreksaattia ainoastaan silloin jos hoidosta koituvat hyödyt ovat suurempia kuin mahdolliset lapsellesi koituvat riskit.

Jos Sinulle annetaan metotreksaattia vaikka olet raskaana, ei ole olemassa rajoituksia siitä, miten paljon dinatriumlevofolinaattia annetaan metotreksaatin vaikutusten vähentämiseksi tai niiden kumoamiseksi.

Jos olet raskaana, Sinulle ei saa antaa Levofolicin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa.

Imetys

Sinun on lopetettava imettäminen ennen metotreksaatti- tai 5-fluorourasiilihoitoa aloittamista.

Levofolicia voidaan käyttää yksinään imetyksen aikana silloin, kun sen käyttö on välttämätöntä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lääke voi heikentää kykyä kuljettaa moottoriajoneuvoa tai tehdä tarkkaa keskittymistä vaativia tehtäviä. On omalla vastuullasi arvioida, pystytkö näihin tehtäviin lääkehoidon aikana. Lääkkeen vaikutuksia ja haittavaikutuksia on kuvattu muissa kappaleissa. Lue koko pakkausseloste opastukseksi. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet epävarma.

Ei ole olemassa todisteita siitä että Levofolic yksinään vaikuttaisi ajamis- tai koneiden käyttökykyyn. Yleinen tilasi on tärkeämpi kuin mitkään Levofolicin aiheuttamat vaikutukset.

Levofolic sisältää natriumia

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

3. Miten Levofolicia käytetään

Ainoastaan koulutettu terveydenhuollon ammattilainen saa valmistaa ja annostella Levofolicia.

Levofolic tulee aina annostella laskimoon, joko laimentamattomana injektiona tai laimennuksen jälkeisenä infuusiona.

Levofolicia ei saa annostella selkäydinnesteeseen (intratekaalisesti).

Levofolicin annostus metotreksaattihoidossa esiintyvän toksisuuden estämiseksi

Jos Sinulle syövänhoidossa annostellaan metotreksaattia käyttämällä annosta, joka ylittää 500 mg/m² kehon pinta-alaa kohti, Sinulle tulee annostella myös levofoliinihappoa sen jälkeen. Kun Sinulle annettavat metotreksaattiannokset ovat 100 mg/m² – 500 mg/m², lääkärisi saattaa harkita levofoliinihapon annostelua.

Lääkärisi varmistaa, että Sinulle annetaan sairaustilaasi vastaava oikea annos.

Levofolicin annostus 5-fluorourasiilin sytotoksisten vaikutusten lisäämiseksi

Levofolicin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa varten on olemassa eri hoito-ohjelmia (viikkohoito, kaksi kertaa kuussa annettava hoito ja kuukausihoito).

Lääkärisi varmistaa, että Sinulle annetaan sairaustilaasi vastaava oikea annos asianmukaista hoito-ohjelmaa noudattaen.

Jos Sinulle annetaan enemmän Levofolicia kuin pitäisi

Liialliset Levofolic-määrät voivat kumota foolihappoantagonistien, kuten metotreksaatin tehon. Mikäli 5-fluorourasiilin ja Levofolicin yhdistelmähoidon yliannostus tapahtuu, on noudatettava 5-fluorourasiilin yliannostuksesta annettuja ohjeita.

Jos olet ottanut liian suuren lääkeannoksen tai vaikkapa lapsi on ottanut lääkettä vahingossa, ota aina yhteyttä lääkäriin, sairaalaan tai Myrkytystietokeskukseen (puh. 0800 147 111 [Suomessa, 112 Ruotsissa]) riskien arvioimiseksi ja lisäohjeiden saamiseksi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta levofoliinihapon käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin tai mene lähimmälle ensiapuklinikalle välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista oireista:

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta):

- vaikea allerginen reaktio, jonka oireina sinulla saattaa ilmetä kutiavaa ihottumaa (nokkosrokko), käsien, jalkaterien, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotusta (mikä saattaa aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia) ja pyöräytyksen tunnetta.
Tämä on vakava haittavaikutus. Välitön lääkärinhoito saattaa olla tarpeen.

Muita haittavaikutuksia, joita saattaa ilmetä:

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- kuume

Harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- univaikkeudet (unettomuus), kiihtyneisyys ja masennus suurten annosten jälkeen
- ruoansulatushäiriöt (suurten annosten jälkeen)
- kohtausten (kouristusten) esiintymistiheyden lisääntyminen epilepsiapotilailla

Natriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä

Jos saat levofoliinihappoa yhdessä fluoropyrimidiineja sisältävän syöpälääkkeen kanssa, tästä toisesta lääkkeestä aiheutuvien seuraavien haittavaikutuksien ilmeneminen on todennäköisempää:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- verisolujen määrän väheneminen (mukaan lukien hengenvaaralliset tilat)
- suolen sisäkalvon ja suun tulehdus (kivulias turvotus ja punoitus) (hengenvaarallisia tiloja on esiintynyt)

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- jalkapohjien tai kämmenten punoitus ja turvotus, joka voi aiheuttaa ihon hilseilemistä (käsi-jalka-oireyhtymä)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- normaalia korkeampi veren ammoniakkipitoisuus (ammoniakki on elimistön valmistama kuona-aine)

Turvallisuusprofiili on yleensä riippuvainen käytetystä 5-fluorourasiilin hoito-ohjelmasta, mikä perustuu 5-fluorourasiilin aiheuttamien toksisuuksien vahvistumiseen.

Kuukausihoito

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- oksentelu, pahoinvointi

5-fluorourasiilin aiheuttamien toksisuuksien (esim. neurotoksisuus) vahvistumista ei todettu.

Viikkohoito

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- vaikea ripuli ja mahdollisesti ripulista johtuva kuivuminen, joka johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

5. Levofolicin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja myyntipäällysmerkinnöissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. ja EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Levofolic sisältää

Vaikuttava aine on levofoliinihappo. 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.

Muut aineet ovat natriumhydroksidi, suolahappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkausko-ko (-koot)

Levofolic on kirkas, väritön, hieman kellertävä injektio-/infuusioneste, liuos. Sitä myydään tyyppin I värittömästä lasista valmistetuissa injektio-pulloissa, jotka on varustettu bromobutyyli-tyl-pilla ja alumiinisilla repäisykorkeilla.

Pakkausko-ko:

Injektio-/infuusionestettä, liuosta, sisältävät 1 ml:n, 4 ml:n tai 9 ml:n injektio-pullot 1 tai 5 injektio-pulloa sisältävissä pakkauksissa. Kaikkia pakkausko-koja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Belgia:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Italia:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Latvia:	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Liettua:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Portugali:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Puola:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Ranska:	Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion
Ruotsi:	Natriumlevofolinat medac

pal (FI-Finnish) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion
National version: 03/2020

Saksa:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Slovakia:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Slovenia:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Suomi:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Viro:	Levofolinic acid medac50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Iso-Britannia:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi 01.03.2020.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Levofolicin käyttö- ja käsittelyohjeet

Infuusioliuos tulee valmistaa aseptisissa olosuhteissa.

Injektio-/infusioneste, liuos, voidaan laimentaa 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisella glukoosiliuoksella.

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.

Laskimoon.

Kesto aika ensimmäisen avaamisen tai laimentamisen jälkeen

5-fluorourasiiliin sekoittamisen jälkeen tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisella glukoosiliuoksella laimentamisen jälkeen:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiilius on osoitettu 72 tunnin ajan 20 – 25 °C lämpötilassa.

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

Annostus ja antotapa

5-fluorourasiilin sytotoksisuuden lisääminen

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 dinatriumlevofoliinaattia) 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 dinatriumlevofoliinaattia) bolusinjektiona tai 100 – 250 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² – 273,25 mg/m² dinatriumlevofoliinaattia)

pal (FI-Finnish) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion
National version: 03/2020

2 tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona keskellä 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 suuruiset 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 kesto aika riippuvat pääasiassa metotreksaattihoidon tyypistä ja annoksesta, 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 1 800 – 2 000 ml/m²/24 h lisäämällä suun kautta tai laskimonsisäisesti annosteltavia nesteitä metotreksaattihoidon jälkeisinä päivinä 2, 3 ja 4.

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

Näitä toimenpiteitä on jatkettava kunnes metotreksaatin plasmapitoisuus on vähemmän kuin 10^{-7} mol/l (0,1 μ M).

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 $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, dinatriumlevofolinaatin annokset tulee sovittaa seuraavan taulukon mukaisesti:

Jäljellä olevan metotreksaatin taso veressä 48 tunnin kuluttua metotreksaatin annostelun aloittamisesta:	Levofoliinihapon lisäannoksia on annosteltava 6 tunnin välein 48 tunnin ajan kunnes metotreksaattitasot ovat alle $0,05 \mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	$7,5 \text{ mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	50 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2

Bipacksedeln: Information till användaren

Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

levofolinsyra

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Levofolic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Levofolic
3. Hur du använder Levofolic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levofolic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Levofolic är och vad det används för

Levofolinsyra som finns i Levofolic kan också vara godkänd för att behandla andra sjukdomar som inte nämns i denna produktinformation. Fråga läkare, apotek eller annan hälsovårdspersonal om du har ytterligare frågor och följ alltid deras instruktion.

Användning av Levofolic i kombination med metotrexat

Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning tillhör en grupp av läkemedel som kallas antidoter. Det är substanser som används vid cancerbehandling med cellgifter (cytostatikabehandling) för att motverka toxiciteten (giftigheten) hos cellgifterna.

Levofolic används vid behandling av cancer hos vuxna och barn. Den minskar toxiciteten hos vissa ämnen som kallas folsyraantagonister, till exempel metotrexat, genom att motverka dem. Folsyraantagonisterna hämmar effekten av det kroppsegna ämnet folsyra. En överdos av folsyraantagonister kan också behandlas med Levofolic.

Användning av Levofolic i kombination med 5-fluorouracil

Det har visat sig att Levofolic ökar effekten hos vissa cellgifter. Därför används den även vid cancerbehandling för att öka den cellskadande effekten av ett anticancerläkemedel som heter 5-fluorouracil.

2. Vad du behöver veta innan du använder Levofolic

Använd inte Levofolic

- om du är allergisk mot levofolinsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du har pernicios anemi eller någon annan anemi till följd av vitamin B₁₂-brist;
- i kombination med 5-fluorouracil om det finns medicinska skäl till att du inte ska använda 5-fluorouracil, framför allt om du är gravid eller ammar;
- i kombination med 5-fluorouracil om du har svår diarré.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Levofolic.

Allmänt

Levofolic 50 mg/ml ska endast användas i kombination med 5-fluorouracil eller metotrexat under direkt övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Levofolinsyra får inte ges direkt i ryggmärgsvätskan (intratekalt), eftersom man har sett svåra biverkningar, inklusive dödsfall, vid denna typ av behandling.

Om du får vissa cellgifter (cellskadande substanser), till exempel hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin och tioguanin, kan du utveckla makrocytos (förstorade röda blodkroppar). Sådan makrocytos får inte behandlas med levofolinsyra.

Om du har epilepsi och behandlas med vissa läkemedel (fenobarbital, fenytoin eller primidon), kan det finnas en ökad risk för anfall. Det beror på att koncentrationen av epilepsimedicinerna i din blodplasma sjunker. Din läkare kommer förmodligen att ta blodprover på dig medan du behandlas med levofolinsyra och även sedan behandlingen avslutats. Då mäter man koncentrationen av epilepsiläkemedlet i blodplasman och justerar dosen vid behov.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av Levofolic i kombination med metotrexat

Din läkare kontrollerar att du inte får levofolinsyra precis samtidigt med en folsyraantagonist (t.ex. metotrexat), eftersom du skulle kunna få sämre effekt av behandlingen med antagonisten.

Din läkare kommer också att undvika alltför höga doser av levofolinsyra, eftersom de skulle kunna göra att den tumörmotverkande effekten hos metotrexatet försämras.

En person som av misstag får en överdos av en folsyraantagonist som metotrexat ska dock omedelbart få akut medicinsk hjälp.

Om du redan har nedsatt njurfunktion, för litet vätska i kroppen (inadekvat hydrering) eller om du använder vissa läkemedel mot inflammation eller smärta (ickesteroida antiinflammatoriska medel som ibuprofen, diklofenak eller salicylater som acetylsalicylsyra, till exempel aspirin) kan utsöndringen av metotrexat försenas genom att det ansamlas vätska bland annat i bukhålan eller i utrymmet mellan bröstkorgen och lungan.

Under sådana omständigheter kan det vara indicerat med högre doser av Levofolic eller längre behandlingstid.

Om utsöndringen av metotrexat fördröjs kan njurfunktionen i sin tur påverkas, vilket kommer att öka metotrexathalterna i blodet.

Även i sådana fall kan du få högre doser av Levofolic eller behandlas med levofolinsyra under längre tid.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av Levofolic i kombination med 5-fluorouracil

När levofolinsyra används tillsammans med 5-fluorouracil i en kombinationsbehandling kan den öka risken för toxiska effekter ("giftverkan") av 5-fluorouracil. De vanligaste symptomen, som kan vara dosbegränsande, är:

- en sänkning av antalet vita blodkroppar,
- inflammation i slemhinnorna (t.ex. i munnen och/eller magsäcken),
- diarré.

Om du får vattnig avföring två gånger om dagen och/eller inflammation i slemhinnan i magen (lätta till måttliga sår), ska du genast kontakta din läkare.

Du får inte börja med kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och levofolinsyra och inte heller fortsätta med kombinationsbehandling, om du får några biverkningar från magtarmkanalen, oavsett hur svåra de är.

Speciellt om du får diarré kommer läkaren att övervaka dig mycket noggrant, eftersom ditt tillstånd snabbt kan försämrans och du kan få allvarliga biverkningar. När symptomen från magtarmkanalen har upphört fullständigt, kommer läkaren att låta dig påbörja eller fortsätta med en kombinationsbehandling med levofolinsyra och 5-fluorouracil.

Äldre eller svaga patienter, eller patienter som tidigare har fått strålbehandling, ska vara särskilt försiktiga, eftersom levofolinsyra kan öka risken för toxiska effekter av 5-fluorouracil.

Andra läkemedel och Levofolic

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Effekten av följande läkemedel kan påverkas om de tas tillsammans med Levofolic: fenobarbital, primidon, fenytoin, succinimid (läkemedel mot epilepsi). Läkaren kan kontrollera halten av dessa läkemedel i blodet och ändra dosen för att förhindra ökat antal anfall (kramper).

Om Levofolic ges samtidigt med metotrexat kan det hindra detta läkemedel från att fungera som det ska.

Samtidig användning av Levofolic och 5-fluorouracil ökar cellgiftseffekten och biverkningarna av 5-fluorouracil.

När Levofolic 50 mg/ml ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen reduceras eller helt neutraliseras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är inte troligt att läkaren ber dig ta/använda en folsyraantagonist eller 5-fluorouracil när du är gravid eller ammar. Om du emellertid har tagit/använt en folsyraantagonist under graviditet eller amning, kan detta läkemedel (Levofolic) användas för att minska dess biverkningar.

Graviditet

Det finns ingenting som tyder på att Levofolic ensamt skulle ha skadliga effekter om det ges under graviditet.

Om du är gravid ska du bara få metotrexat om nyttan med din behandling väger tyngre än riskerna för ditt barn.

Om du får metotrexat fastän du är gravid, finns det inga begränsningar för användningen av dinatriumlevofolinat för att minska eller motverka effekterna av metotrexat.

Om du är gravid får du inte behandlas med en kombination av Levofolic och 5-fluorouracil.

Amning

Du måste sluta amma innan behandling med metotrexat eller 5-fluorouracil påbörjas.

Levofolic kan användas ensamt under amning, när det anses behövas.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns inga tecken på att Levofolic ensamt skulle påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner. Ditt allmäntillstånd har större betydelse än eventuella effekter av Levofolic.

Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Levofolic innehåller natrium

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

3. Hur du använder Levofolic

Endast utbildad sjukvårdspersonal får bereda och ge Levofolic.

Levofolic ska alltid ges i ett blodkärl, antingen utspätt som injektion eller som infusion (dropp) efter spädning.

Levofolic inte ges i ryggmärgsvätskan (intratekalt).

Dos av Levofolic 50 mg/ml för att förhindra toxiska symptom vid metotrexatbehandling

Om du får en metotrexatdos på mer än 500 mg/m² kroppsytta i samband med cancerbehandling, måste du också få levofolinsyra efteråt. Vid doser på 100 – 500 mg/m² metotrexat kan din läkare överväga att ge dig levofolinsyra.

Din läkare ser till att du får den dos som är lämplig vid din sjukdom.

Dos av Levofolic för att öka cellgiftseffekterna av 5-fluorouracil

Det finns olika behandlingsregimer för kombinationsbehandling av Levofolic och 5-fluorouracil (en gång per vecka, två gånger per månad eller en gång per månad).

Din läkare ser till att du får korrekt dos vid din sjukdom med lämpliga intervall.

Om du får mer Levofolic än avsett

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel eller om t.ex. ett barn fått i sig läkemedlet av misstag kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen ([tel. 112 i Sverige,] 0800 147 111 [i Finland]) för bedömning av risken samt rådgivning.

Mycket stora mängder av Levofolic kan upphäva effekten av folsyraantagonister som metotrexat. Vid en eventuell överdosering av kombinationen av 5-fluorouracil och Levofolic ska man följa anvisningarna vid överdosering av 5-fluorouracil.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta genast att ta Levofolic och kontakta läkare eller uppsök genast närmaste akutmottagning om du får något av följande symptom:

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- svår allergisk reaktion – du kan drabbas av plötsligt kliande utslag (nässelfeber), svullnad av händer, fötter, fotleder, ansikte, läppar, mun eller svalg (som kan leda till svälj- eller andningsproblem) och du kan kännas som du håller på att svimma. Detta är en allvarlig biverkning. Du kan behöva akutvård.

Andra biverkningar som kan förekomma:

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- feber

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- sömnproblem (insomni), oro och depression efter höga doser
- problem med matsmältningssystemet (efter höga doser)
- ökad förekomst av krampanfall hos patienter med epilepsi

Natriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil

Om du får levofolinsyra i kombination med ett cancerläkemedel som innehåller fluoropyrimidiner är det mer troligt att du upplever någon av följande biverkningar av detta andra läkemedel.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- minskat antal blodkroppar (inklusive livshotade tillstånd)
- inflammation (smärtsam svullnad och rodnad) i mag-tarmkanalens och munnens slemhinna (livshotande tillstånd har förekommit)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- rodnad och svullnad av handflatorna eller fotsulorna som kan leda att huden fjällar (hand-fotsyndrom)

Ingen känd frekvens (kan inte fastställas från tillgängliga data):

- högre än normala halter av ammoniak (en nedbrytningsprodukt som kroppen bildar) i blodet

I allmänhet beror säkerhetsprofilen på vilken regim av 5-fluorouracil som används, eftersom cellgiftseffekterna hos 5-fluorouracil förstärks.

När läkemedlen ges en gång per månad

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- kräkningar, illamående

Man kunde inte se någon förstärkning av andra toxiska effekter orsakade av 5-fluorouracil (t.ex. neurotoxicitet).

När läkemedlen ges en gång per vecka

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- svår diarré och uttorkning som kan bero på diarré och kan leda till inläggning på sjukhus och ibland döden

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

5. Hur Levofolic ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP” och på asken efter ”Utg. dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levofolinsyra.

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

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

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

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

Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levofolic är en klar, färglös till lätt gulaktig lösning avsedd för injektion/infusion. Den saluförs i injektionsflaskor av färglöst 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.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Belgien:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/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
Frankrike:	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
Portugal:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Slovakien:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok

pal (FI-Swedish) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

Slovenien:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Storbritannien:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
Sverige:	Natriumlevofolinat medac
Tyskland:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Denna bipacksedel ändrades senast 01.03.2020.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för användning och hantering av Levofolic

Beredning av bruksinfusionslösning måste ske under aseptiska förhållanden.

Injektions-/infusionsvätskan, lösning kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Levofolic är kompatibel med 5-fluorouracil.

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

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

För intravenös användning.

Hållbarhet efter första öppnande eller spädning

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

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

Ur mikrobiologisk synvinkel bör dock 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 °C – 8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

Dosering och administreringsätt

För att öka cytotoxiciteten hos 5-fluorouracil

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 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.

Pediatrisk 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 administreringsväg för medelhög- 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 medelhög- 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 kroppsyta och bör övervägas vid doser på 100 – 500 mg/m² kroppsyta.

Dos och duration för rescue-behandling med dinatriumlevofolinat beror främst på typ av metotrexatbehandling och dosering, eventuell 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 väsketillförsel på dag 2, 3 och 4 efter metotrexatbehandlingen.
- c. Mätning av metotrexatkoncentrationen i plasma, BUN 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 indicerad. 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 $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, 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 $0,05 \mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	$7,5 \text{ mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	50 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2