

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione acido levofolinico

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Sodio Levofolinato medac e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Sodio Levofolinato medac
3. Come usare Sodio Levofolinato medac
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sodio Levofolinato medac
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Sodio Levofolinato medac e a che cosa serve**

##### **Uso di Sodio Levofolinato medac associato al metotrexato**

Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione è un medicinale che appartiene al gruppo dei cosiddetti antidoti. Si tratta di sostanze utilizzate nella terapia dei tumori (terapia citostatica) per neutralizzare la tossicità dei citostatici.

Sodio Levofolinato medac viene utilizzato nella terapia dei tumori negli adulti e nei bambini per ridurre la tossicità e neutralizzare l'azione di sostanze come il metotrexato, che inibiscono l'attività dell'acido folico endogeno (i cosiddetti antagonisti dell'acido folico). Con Sodio Levofolinato medac è possibile anche trattare il sovradosaggio di antagonisti dell'acido folico.

##### **Uso di Sodio Levofolinato medac associato al 5-fluorouracile**

È stato dimostrato che Sodio Levofolinato medac rafforza l'azione di certi citostatici, per cui viene usato anche nella terapia dei tumori per aumentare gli effetti dannosi sulle cellule di un medicinale antineoplastico chiamato 5-fluorouracile.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Sodio Levofolinato medac**

##### **Non usi Sodio Levofolinato medac**

- se è allergico all'acido levofolinico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è affetto da anemia perniziosa o da altra anemia causata da un deficit di vitamina B<sub>12</sub>;
- associato al 5-fluorouracile in presenza di controindicazioni al 5-fluorouracile, in particolare durante la gravidanza o l'allattamento;
- associato al 5-fluorouracile in caso di diarrea grave.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Sodio Levofolinato medac.

##### *Considerazioni generali*

Sodio Levofolinato medac associato al 5-fluorouracile o al metotrexato deve essere usato solo sotto il controllo diretto di un medico esperto nella terapia dei tumori.

L'acido levofolinico non deve essere somministrato nel liquido spinale (per via intratecale) dal momento che con questo tipo di trattamento sono stati osservati gravi effetti indesiderati, compresa la morte.

Se le vengono somministrate determinate sostanze citotossiche (che danneggiano le cellule) come l'idrossicarbamide, la citarabina, la mercaptopurina o la tioguanina, può sviluppare macrocitosi (globuli rossi di dimensioni eccessive). Questi casi di macrocitosi non devono essere trattati con acido levofolinico.

Se soffre di epilessia ed è in trattamento con determinati medicinali (fenobarbital, fenitoina o primidone) il rischio di attacchi epilettici può aumentare a causa di una riduzione della concentrazione delle sostanze anti-epilettiche nel sangue. Probabilmente il medico la sottoporrà a esami del sangue durante la somministrazione dell'acido levofolinico e dopo averlo sospeso. Può così determinare la concentrazione dei medicinali antiepilettici nel sangue e, se necessario, regolarne la dose.

#### *Precauzioni particolari per l'uso di Sodio Levofolinato medac associato al metotrexato*

Il medico si accerterà che l'acido levofolinico non le venga somministrato contemporaneamente a un antagonista dell'acido folico (es. metotrexato) per non ridurre gli effetti terapeutici dell'antagonista.

Il medico eviterà inoltre dosi eccessive di acido levofolinico che può compromettere l'attività antitumorale del metotrexato.

Tuttavia un sovradosaggio accidentale di un antagonista dell'acido folico come il metotrexato verrà trattato immediatamente come un'emergenza farmacologica.

Se già soffre di compromissione renale, se non è adeguatamente idratato o se fa uso di determinati medicinali contro l'infiammazione o il dolore (farmaci antinfiammatori non steroidei, es. l'ibuprofene, il diclofenac o i salicilati, come l'acetilsalicilato, o aspirina) l'escrezione del metotrexato può venire ritardata a causa dell'accumulo di liquidi, per esempio nella cavità peritoneale o nello spazio fra il torace e il polmone.

In tali circostanze può essere indicata la somministrazione di Sodio Levofolinato medac a dosi più elevate o per un periodo più prolungato.

Il ritardo nell'escrezione del metotrexato può a sua volta influire sulla funzionalità renale, con un incremento dei livelli ematici del metotrexato stesso.

Anche in questo caso Sodio Levofolinato medac può venirle somministrato a dosi più elevate oppure si può prolungare il periodo di somministrazione dell'acido levofolinico.

#### *Precauzioni particolari per l'uso di Sodio Levofolinato medac associato al 5-fluorouracile*

Nella terapia di associazione con 5-fluorouracile, l'acido levofolinico può aumentare il rischio di tossicità del 5-fluorouracile. Le manifestazioni più comuni, che possono limitare il dosaggio sono:

- un numero ridotto di globuli bianchi,
- infiammazione delle mucose (es. in bocca e/o nello stomaco),
- diarrea.

**Se produce feci liquide due volte al giorno e/o soffre di infiammazione della mucosa dello stomaco (ulcere di intensità lieve o moderata) deve consultare immediatamente il medico.**

In presenza di effetti indesiderati a carico del tratto gastrointestinale, indipendentemente dalla loro gravità, non le verrà somministrata una terapia di associazione di 5-fluorouracile e acido levofolinico, né verrà proseguita se già in atto.

In particolare se dovesse comparire diarrea, il medico la terrà sotto stretto controllo, dal momento che potrebbe andare incontro a un rapido peggioramento con la comparsa di gravi effetti indesiderati. Il medico avvierà o riprenderà la terapia di associazione di acido levofolinico e 5-fluorouracile quando i sintomi gastrointestinali saranno scomparsi del tutto.

I pazienti anziani o debilitati o coloro che si sono sottoposti in precedenza a radioterapia devono fare particolare attenzione, dal momento che l'acido levofolinico può aumentare il rischio di tossicità del 5-fluorouracile.

#### **Altri medicinali e Sodio Levofolinato medac**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'effetto di uno dei seguenti medicinali potrebbe risentire dell'assunzione concomitante di Sodio Levofolinato medac: fenobarbital, primidone, fenitoina, succinimide (medicinali per il trattamento dell'epilessia). Il medico potrebbe controllare i livelli ematici di questi medicinali e modificare la dose per impedire l'aumento delle convulsioni (crisi).

Somministrando Sodio Levofolinato medac contemporaneamente al metotrexato si può impedire a questo medicinale di agire correttamente.

L'uso concomitante di Sodio Levofolinato medac e 5-fluorouracile aumenterà l'efficacia e gli effetti indesiderati del 5-fluorouracile.

Quando Sodio Levofolinato medac viene somministrato in concomitanza con un antagonista dell'acido folico (es. cotrimoxazolo, pirimetamina) l'efficacia dell'antagonista dell'acido folico può essere ridotta o completamente neutralizzata.

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

È improbabile che il medico le chieda di prendere/usare un antagonista dell'acido folico o 5-fluorouracile mentre è in gravidanza o in allattamento. Tuttavia, se ha preso/usato un antagonista dell'acido folico durante la gravidanza o l'allattamento, questo medicinale (Sodio Levofolinato medac) può essere utilizzato per ridurre gli effetti indesiderati.

##### *Gravidanza*

Non vi sono evidenze che Sodio Levofolinato medac induca effetti nocivi qualora venga somministrato da solo durante la gravidanza.

Se è incinta, il metotrexato deve essere somministrato solo se i vantaggi del trattamento superano i possibili rischi per il bambino.

Se le viene somministrato il metotrexato nonostante sia incinta, non vi sono limitazioni all'uso del disodio levofolinato per ridurre o neutralizzare gli effetti del metotrexato.

Se è incinta non deve assumere una terapia di associazione con Sodio Levofolinato medac e 5-fluorouracile.

##### *Allattamento*

Prima del trattamento con metotrexato o 5-fluorouracile deve interrompere l'allattamento al seno.

Se lo si ritiene necessario, è consentito l'uso del solo Sodio Levofolinato medac durante l'allattamento.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non vi sono prove che Sodio Levofolinato medac da solo influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Le condizioni generali hanno un peso significativamente superiore rispetto agli effetti indotti da Sodio Levofolinato medac.

#### **Sodio Levofolinato medac contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### 3. Come usare Sodio Levofolinato medac

**La preparazione e la somministrazione di Sodio Levofolinato medac è di competenza esclusiva del personale sanitario competente.**

Sodio Levofolinato medac deve essere somministrato sempre in una vena, per iniezione se non diluito, oppure per infusione dopo averlo diluito.

**Sodio Levofolinato medac non deve essere somministrato nel liquido spinale (per via intratecale).**

*Dose di Sodio Levofolinato medac per la prevenzione delle manifestazioni da intossicazione nel corso della terapia con metotrexate*

Se le viene somministrata una dose di metotrexato superiore a 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea come terapia antitumorale, è necessario che successivamente le venga somministrato anche acido levofolinico. Con dosi compresi tra 100 mg/m<sup>2</sup> e 500 mg/m<sup>2</sup> di metotrexato il medico può prendere in considerazione la somministrazione di acido levofolinico.

Il medico verificherà che le venga somministrato la dose corretta per la sua condizione.

*Dose di Sodio Levofolinato medac per incrementare gli effetti citotossici del 5-fluorouracile*

Esistono diversi regimi per la terapia di associazione con Sodio Levofolinato medac e 5-fluorouracile (settimanale, bimensile e mensile).

Il medico verificherà che le venga somministrato la dose corretta per la sua condizione nell'ambito del regime appropriato.

**Se le viene somministrato più Sodio Levofolinato medac di quanto previsto**

Quantità eccessive di Sodio Levofolinato medac possono annullare l'efficacia di antagonisti dell'acido folico come il metotrexato. In caso di sovradosaggio dell'associazione di 5-fluorouracile e Sodio Levofolinato medac si devono seguire le istruzioni per il sovradosaggio del 5-fluorouracile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi, interrompa il trattamento con Sodio Levofolinato medac e si rivolga immediatamente a un medico o si rechi al pronto soccorso più vicino:

*Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):*

- reazione allergica severa – potrebbe manifestare un'improvvisa eruzione pruriginosa (orticaria), gonfiore delle mani, dei piedi, delle caviglie, del viso, delle labbra, della bocca o della gola (che potrebbe causare difficoltà a deglutire o a respirare) e sensazione di svenimento. Si tratta di un effetto indesiderato grave. Potrebbero essere necessarie cure mediche urgenti.

Altri effetti indesiderati che possono manifestarsi:

*Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):*

- febbre

*Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):*

- difficoltà a dormire (insonnia), agitazione e depressione dopo la somministrazione di dosi elevate
- problemi con il sistema digestivo (dopo la somministrazione di dosi elevate)
- aumento della frequenza delle convulsioni (crisi) nei pazienti epilettici

*Sodio levofolinato associato al 5-fluorouracile:*

Se riceve acido levofolinico in associazione a un farmaco antitumorale contenente fluoropirimidine, è più probabile che si manifestino i seguenti effetti indesiderati di quest'altro medicinale.

*Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):*

- riduzione nel numero di cellule ematiche (comprese condizioni potenzialmente letali)
- infiammazione (gonfiore e arrossamento accompagnati da dolore) del rivestimento dell'intestino e della bocca (si sono verificate condizioni potenzialmente letali)

*Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):*

- arrossamento e gonfiore dei palmi delle mani o delle piante dei piedi che può causare desquamazione (sindrome mano-piede)

*Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):*

- livello di ammoniaca nel sangue (un prodotto di degradazione che si forma nell'organismo) più alto del normale

Di solito il profilo di sicurezza dipende dal regime posologico utilizzato per il 5-fluorouracile, a causa del potenziamento degli effetti tossici indotti dal 5-fluorouracile stesso.

*Regime mensile:*

*Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):*

- vomito, nausea

Non è stato osservato alcun potenziamento degli altri effetti tossici indotti dal 5-fluorouracile (es. neurotossicità).

*Regime settimanale:*

*Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):*

- diarrea grave e disidratazione che può essere dovuta alla diarrea, che implica il ricovero in ospedale per il trattamento e persino il decesso

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati tramite il sistema nazionale di segnalazione direttamente all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Sodio Levofolinato medac**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Sodio Levofolinato medac

Il principio attivo è l'acido levofolinico. Ogni ml di soluzione contiene 54,65 mg di disodio levofolinato equivalenti a 50 mg di acido levofolinico.

Ogni flaconcino da 1 ml contiene 54,65 mg di disodio levofolinato equivalenti a 50 mg di acido levofolinico.

Ogni flaconcino da 4 ml contiene 218,6 mg di disodio levofolinato equivalenti a 200 mg di acido levofolinico.

Ogni flaconcino da 9 ml contiene 491,85 mg di disodio levofolinato equivalenti a 450 mg di acido levofolinico.

Gli eccipienti sono idrossido di sodio, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

### Descrizione dell'aspetto di Sodio Levofolinato medac e contenuto della confezione

Sodio Levofolinato medac è una soluzione limpida, incolore o leggermente gialla, iniettabile o per infusione. È commercializzato in flaconcini di vetro incolore di tipo I con tappi in gomma bromobutilica e capsule a strappo in alluminio.

Formati delle confezioni:

Flaconcini da 1 ml, 4 ml o 9 ml di soluzione iniettabile o per infusione in confezioni da 1 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

**Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:**

|             |   |
|-------------|---|
| Belgio      | Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion<br>Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie<br>Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung |
| Estonia     | Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus  |
| Finlandia   | Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos<br>Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning   |
| Francia     | Levofolate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion   |
| Germania    | Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung  |
| Italia      | Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione   |
| Lettonia    | Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai   |
| Lituania    | Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas  |
| Polonia     | Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji  |
| Portogallo  | Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão   |
| Regno Unito | Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion   |
| Slovacchia  | Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok  |
| Slovenia    | Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje  |
| Svezia      | Natriumlevofolinat medac  |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il 03/2020.**

-----  
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

### **Istruzioni per l'impiego e la manipolazione di Sodio Levofolinato medac**

La preparazione della soluzione per infusione deve avvenire in condizioni di asepsi.

La soluzione iniettabile o per infusione può essere diluita in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o in una soluzione di glucosio allo 5 %.

Sodio Levofolinato medac è compatibile con il 5-fluorouracile.

Utilizzare solo soluzioni limpide senza particelle visibili.

Solo monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per uso endovenoso.

### **Periodo di validità dopo la prima apertura o diluizione**

Dopo la miscelazione con 5-fluorouracile o diluito con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) oppure in una soluzione di glucosio al 5 %:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a 20 - 25 °C.

Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi di conservazione durante l'uso e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che di solito non dovrebbero superare le 24 ore a 2 - 8 °C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

### **Posologia e modo di somministrazione**

#### **Incremento della citotossicità del 5-fluorouracile**

Vengono impiegati diversi regimi terapeutici e diverse dosi senza avere la prova che una dose sia quella ottimale.

I regimi terapeutici che seguono sono stati utilizzati negli adulti e negli anziani nel trattamento del carcinoma del colon-retto avanzato o metastatico e vengono forniti come esempi.

**Regime bimensile:** 100 mg/m<sup>2</sup> di acido levofolinico (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> di disodio levofolinato) per infusione endovenosa nell'arco di 2 ore, seguiti da un bolo di 400 mg/m<sup>2</sup> di 5-fluorouracile e da un'infusione di 22 ore di 5-fluorouracile (600 mg/m<sup>2</sup>) per 2 giorni consecutivi, ogni 2 settimane nei giorni 1 e 2.

**Regime settimanale:** 10 mg/m<sup>2</sup> di acido levofolinico (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> di disodio levofolinato) per iniezione e.v. in bolo oppure 100 - 250 mg/m<sup>2</sup> di acido levofolinico (= 109,30 - 273,25 mg/m<sup>2</sup> di disodio levofolinato) per infusione e.v. nell'arco di 2 ore + 500 mg/m<sup>2</sup> di 5-fluorouracile per iniezione e.v. in bolo a metà o alla fine dell'infusione di disodio levofolinato.

**Regime mensile:** 10 mg/m<sup>2</sup> di acido levofolinico (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> di disodio levofolinato) per iniezione e.v. in bolo oppure 100 - 250 mg/m<sup>2</sup> di acido levofolinico (= 109,30 - 273,25 mg/m<sup>2</sup> di disodio levofolinato) per infusione e.v. nell'arco di 2 ore seguiti immediatamente da 425 o 370 mg/m<sup>2</sup> di 5-fluorouracile per iniezione e.v. in bolo per 5 giorni consecutivi.

Per la terapia di associazione con 5-fluorouracile, in base alle condizioni del paziente, alla risposta clinica e alla tossicità dose-limitante può essere necessario modificare la dose del 5-fluorouracile e l'intervallo libero dal trattamento, secondo quanto riportato nelle informazioni sul prodotto. Non è necessario ridurre la dose del disodio levofolinato.

Il numero dei cicli da ripetere è a discrezione del medico.

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono disponibili dati sull'uso di queste associazioni.

### **Trattamento di salvataggio con disodio levofolinato nella terapia con metotrexato**

Il regime posologico del salvataggio con disodio levofolinato dipende strettamente dalla posologia e dal metodo di somministrazione (a dose intermedia o elevata) del metotrexato, per cui sarà il protocollo di somministrazione di quest'ultimo a stabilire il regime posologico del salvataggio con disodio levofolinato. Per la posologia e il metodo di somministrazione del disodio levofolinato è quindi consigliabile fare riferimento al protocollo utilizzato per il metotrexato, a dose intermedia o elevata.

Le linee guida riportate qui sotto possono fornire esempi di regimi utilizzati negli adulti, negli anziani e nei bambini:

Nei pazienti con sindromi da malassorbimento o con altri disturbi gastrointestinali che non garantiscono l'assorbimento enterale, il salvataggio con disodio levofolinato deve essere effettuato con la somministrazione parenterale.

Dosi superiori a 12,5 - 25 mg di acido levofolinico devono essere somministrate per via parenterale a causa della saturazione dell'assorbimento enterale del disodio levofolinato.

Il salvataggio con disodio levofolinato è necessario quando si somministra il metotrexato a dosi superiori a 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea e deve essere preso in considerazione con dosi di 100 mg - 500 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea.

La dose e la durata del salvataggio con disodio levofolinato dipendono principalmente dal tipo e dalla dose della terapia con metotrexato, dall'insorgenza dei sintomi di tossicità e dalle capacità individuali di escrezione del metotrexato. In linea di massima la prima somministrazione di acido levofolinico consiste in 7,5 mg (3 - 6 mg/m<sup>2</sup>) da effettuarsi entro 12 o al massimo 24 ore dall'inizio dell'infusione di metotrexato. La stessa dose viene somministrata ogni 6 ore per un periodo di 72 ore. Dopo diverse somministrazioni parenterali si può passare al trattamento con la formulazione orale.

Oltre alla somministrazione di acido levofolinico è importante prendere provvedimenti atti a garantire una rapida escrezione del metotrexato, come per esempio:

- a. L'alcalinizzazione delle urine per innalzare il pH urinario oltre 7,0 prima dell'infusione del metotrexato, in modo da aumentare la solubilità del farmaco e dei suoi metaboliti.
- b. Il mantenimento di un'escrezione urinaria di 1800 - 2000 cc/m<sup>2</sup>/24 ore aumentando l'apporto di liquidi per via orale o endovenosa al 2°, 3° e 4° giorno dopo la terapia con metotrexato.
- c. La misurazione della concentrazione plasmatica di metotrexato, azotemia e creatinina al 2°, 3° e 4° giorno.  
È necessario ripetere tali misurazioni fino a quando il livello plasmatico del metotrexato non risulti inferiore a 10<sup>-7</sup> molare (0,1 µM).

In alcuni pazienti si può osservare un ritardo nell'escrezione del metotrexato che può essere dovuta ad accumulo nel terzo spazio, come accade per esempio nell'ascite o nelle effusioni pleuriche, a insufficienza renale o a idratazione insufficiente. In tali circostanze potrebbero essere indicate dosi più elevate di sodio levofolinato o una somministrazione più prolungata. I pazienti nei quali si osserva un ritardo dell'eliminazione iniziale del metotrexato possono sviluppare un'insufficienza renale reversibile.

Quarantotto ore dopo l'inizio dell'infusione di metotrexato se ne deve misurare il livello residuo. Se questo è  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$ , le dosi del sodio levofolinato devono essere adattate in base alla seguente tabella

|   |   |
|---|---|
| Livello ematico residuo del metotrexato 48 ore dopo l'inizio della somministrazione dello stesso: | Ulteriore acido levofolinico da somministrare ogni 6 ore per 48 ore o fino a quando i livelli di metotrexato non scendono al di sotto di $0,05 \mu\text{mol/l}$ : |
| $\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$  | $7,5 \text{ mg/m}^2$  |
| $\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$  | $50 \text{ mg/m}^2$   |
| $\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$  | $100 \text{ mg/m}^2$  |