

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2024 ж. «08» _____ 08
№N078018, N078020 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Левоволик, вена ішіне енгізуге арналған ерітінді, 50 мг/мл, 1 мл (50 мг), 4 мл (200 мг)

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Динатрий левофолинаты

2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл ерітіндінің құрамында

белсенді зат – 54.65 мг динатрий левофолинаты, ол 50 мг левофолин қышқылына (сусыз) және 0.04 мл натрий гидроксидінің 20% ерітіндісіне (5 М) баламалы (тұз түзілу үшін)

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Вена ішіне енгізуге арналған ерітінді

Іс жүзінде көрінетін бөлшектері жоқ мөлдір ерітінді.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1 Қолданылуы

- цитоуытты ем жүргізу және ересектер мен балаларда артық дозалану кезінде метотрексат сияқты фоллий қышқылының антагонистеріне қарсы тұру және уыттылығын азайту үшін
- цитоуытты ем үшін 5-фторурацилмен біріктірілімде

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимдері

Левоволинат цитоуытты ем үшін 5-фторурацилмен біріктірілімде

Левоволинат және 5-фторурацилді біріктіріп тағайындауды цитоуытты ем жүргізу тәжірибесі бар дәрігерлер жүргізулері тиіс. Препараттардың әр түрлі режимдері мен әр түрлі дозалары қолданулары мүмкін. Төменде үлгі ретінде жергілікті таралған және метастаздық колоректальды обырды емдеуде ересектер мен егде жастағы пациенттерде қолданылатын химиотерапия режимдері ұсынылған:

Екі апталық режим (де Грамон режимі): левофолинат 100 мг/м² дозада 2 сағаттық венаішілік инфузия түрінде енгізіледі, содан кейін 5-фторурацилді алдымен 400 мг/м² дозада болюсті енгізеді, содан кейін ұзақ 22 сағаттық инфузия түрінде 600 мг/м² дозада келесі 2 күн ішінде екі апта сайын 1-ші және 2-ші күндері.

Апталық режим: левофолинат 10 мг/м² дозада венаішілік болюсті инъекция түрінде немесе 100-250 мг/м² дозада 2 сағаттық венаішілік инфузия түрінде енгізіледі, соңынан левофолинат инфузиясының ортасында немесе соңында венаішілік болюсті инъекция түрінде 500 мг/м² дозада 5-фторурацил енгізіледі.

Айлық режим: левофолинат 10 мг/м² дозада венаішілік болюсті инъекция түрінде немесе 100-250 мг/м² дозада 2 сағаттық венаішілік инфузия түрінде енгізіледі, артынан күн сайын қатарынан 5 күн бойы венаішілік болюсті инъекция түрінде 425 немесе 370 мг/м² дозада вена ішіне болюсті инъекция түрінде 5-фторурацил енгізіледі.

Дозалау режимдерін түзету

5-фторурацилмен біріктірілген ем жүргізу кезінде 5-фторурацил дозасын түзету және пациенттің жағдайына, жүргізілетін емге жауабына және осы препараттың нұсқаулығында сипатталған 5-фторурацилдің доза шектеуші уыттылығына байланысты химиотерапия курстары арасындағы аралықтарды өзгерту қажет болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда левофолинат дозасын төмендетуге болмайды. Химиотерапия курстарының санын емдеуші дәрігер анықтайды.

Балаларда қолдану

Балаларда левофолинат және 5-фторурацил біріктірілімін қолдану туралы деректер жоқ. *Левифолинат метотрексаттың және фоллий қышқылының басқа антагонисттерінің уыттылығын азайту үшін (фолинатпен құтқару)*

Фолинаттардың дозалау режимдері метотрексаттың орташа және жоғары дозалау режимдері мен енгізу жолдарына жоғары дәрежеде тәуелді болғандықтан, левофолинаттың дозалау режимдерін таңдау кезінде метотрексатты енгізу хаттамаларын басшылыққа алу қажет. Сондықтан левофолинаттың дозалау режимдерін таңдаудағы ең жақсы тәсіл - метотрексаттың орташа және жоғары дозаларын енгізу хаттамаларын орындау болып табылады.

Төменде балаларда, ересектерде және егде жастағы пациенттерде левофолинатты дозалау бойынша келесі нұсқаулар ұсынылған:

Фолинаттармен құтқару терапиясын метотрексатты дене беткейі ауданының 500 мг/м² асатын дозаларында енгізген кезде жүргізу қажет, сондай-ақ метотрексаттың дене беткейі ауданының 100 мг-ден 500 мг/м² дейінгі дозада енгізген кезде орынды болуы мүмкін.

Левифолинаттың дозасы мен енгізу ұзақтығы бірінші кезекте метотрексатпен емдеу сипатына, уыттылық көріністеріне, метотрексатты организмнен шығаруға қатысты пациенттің жеке ерекшеліктеріне байланысты болады. Әдетте, левофолинатты 7.5 мг дозада бірінші енгізу метотрексатты инфузиялық енгізуді бастағаннан кейін 12–24 сағаттан соң (ең кеші 24 сағаттан кейін) жүргізіледі. Левифолинаттың дәл сол дозасын әр 6 сағат сайын 72 сағат бойы енгізу керек.

Левифолинаттың бірнеше дозаларын вена ішіне енгізгеннен кейін емдеуді пероральді фолинаттар қабылдауға ауыстыруға болады.

Фолинаттарды енгізуден басқа, метотрексаттың организмнен шығарылуын күшейтуге бағытталған шараларды қабылдау маңызды.

Бұл шараларға мыналар жатады:

- Метотрексат инфузиясы алдында несептің рН 7.0-ден асқанға дейін несепті сілтілендіру (метотрексат пен оның метаболиттерінің ерігіштігін арттыру үшін).
- Метотрексатпен емдеуден кейін 2, 3 және 4 күндері сұйықтықты пероральді немесе венаішілік енгізуді арттыру арқылы диурезді 1800-2000 см³/м²/24 сағ деңгейінде ұстап тұру.

Метотрексаттың плазмадағы, қандағы мочевиана азоты (ҚМА) және креатинин концентрациясын 2, 3 және 4 күні өлшеу керек. Бұл өлшеулерді плазмадағы метотрексат деңгейі 10⁻⁷ мольден (0.1 мкмоль/л) кем болғанша жалғастыру керек.

Кейбір пациенттерде метотрексаттың шығарылуы баяулауы мүмкін. Бұл организмде асцит немесе плевралық жалқық сияқты сұйықтықтың патологиялық жинақталуынан, бүйрек жеткіліксіздігінен немесе жеткіліксіз гидратациядан туындауы мүмкін. Мұндай жағдайларда левофолинаттың жоғарырақ дозаларын тағайындау немесе оны одан ұзақ

қолдану керек болуы мүмкін. Метотрексаттың ерте шығарылуының кідірісі бар пациенттерде қайтымды бүйрек жеткіліксіздігі дамуы мүмкін.

Метотрексатты енгізу басталғаннан кейін 48 сағаттан соң қандағы метотрексаттың қалдық деңгейін анықтау қажет. Егер метотрексаттың қалдық деңгейі 0.05 мкмоль/л жоғары болса, левофолинат дозалары метотрексаттың қалдық деңгейіне сәйкес түзетілуі тиіс:

Метотрексатты енгізу басталғаннан кейін 48 сағаттан соң қандағы метотрексаттың қалдық деңгейі:	Левофолинаттың келесі 48 сағат ішінде 6 сағат сайын немесе метотрексаттың қалдық деңгейі 0.05 мкмоль/л-ден төмен болғанға дейінгі қосымша енгізу дозалары:
≥ 0.5 мкмоль/л	7.5 мг/м ²
≥ 1.0 мкмоль/л	50 мг/м ²
≥ 2.0 мкмоль/л	100 мг/м ²

Енгізу тәсілі

Левофолинат сұйылтылмаған түрде вена ішіне инъекция арқылы немесе сұйылтылған түрде инфузия арқылы енгізіледі. **Левофолинатты интратекальді түрде енгізуге болмайды.**

Инфузия үшін ерітінді дайындау бойынша нұсқаулық

Инфузия үшін ерітіндіні дайындау асептикалық жағдайда жүргізілуі тиіс. Дәрілік препаратты 9 мг/мл (0.9%) натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% глюкоза ерітіндісімен сұйылтуға болады.

Левофолинат 5-фторурацилмен үйлесімді.

Көрінетін бөлшектерсіз тек мөлдір ерітінділерді қолдану керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

— белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген кез келген қосымша заттарға жоғары сезімталдық

Левофолинатты пернициоздық анемияны немесе В₁₂ дәруменінің тапшылығынан туындаған анемияның басқа типтерін емдеу үшін қолдануға болмайды. Гематологиялық ремиссияға қол жеткізгеніне қарамастан, неврологиялық симптоматиканың үдеуі жалғаса береді.

Левофолинат және 5-фторурацилді біріктіріп қолдануға болмайтын жағдайлар:

- 5-фторурацил қолдануға болмайтын жағдайлар
- ауыр диарея

Пациентте ас қорыту жолдарының уытты зақымдану белгілері болған кезде (зақымданудың ауырлығына қарамастан) асқазан-ішек жолынан барлық патологиялық симптомдар толық жойылғанға дейін левофолинатпен және 5-фторурацилмен біріктірілген емдеуді бастауға немесе жалғастыруға болмайды. Клиникалық көріністің тез нашарлауы және өліммен аяқталу мүмкіндігіне байланысты симптомдар толық басылғанға дейін диареясы бар пациенттер мұқият қадағалауда болуы тиіс. (4.2, 4.4 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Метотрексаттың уыттылығын төмендету үшін немесе жүктілік немесе лактация кезінде 5-фторурацилмен біріктірілімде левофолинатты қолдану жөніндегі нұсқаулар 4.6 бөлімінде және құрамында метотрексат пен 5-фторурацил бар дәрілік заттардың жалпы сипаттамаларында ұсынылған.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолданған кездегі қажетті сақтандыру шаралары

Левофолинатты сұйылтылмаған түрде тек вена ішіне инъекция арқылы немесе сұйылтылған түрде инфузия арқылы енгізу қажет; препаратты интратекальді енгізуге

SmPC (Kazakhstan – KZ), Levofolic, 50 mg/ml, solution for injection/infusion

National version: 08/2024

болмайды. Левофолинатты интратекальді енгізгеннен кейін интратекальді енгізілген метотрексатпен артық дозалану кезінде өліммен аяқталған жағдай туралы хабарланды.

Жалпы

Левофолинатпен және 5-фторурацилмен біріктіріп емдеу, сондай-ақ левофолинатты метотрексаттан кейін енгізу ісікке қарсы химиотерапия жүргізу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана жүргізілуі мүмкін.

Левофолинатпен емдеу В₁₂ дәруменінің тапшылығынан туындаған пернициоздық анемияның және анемияның басқа түрлерінің клиникалық көрінісін бүркемелеуі мүмкін. Көптеген цитоутты препараттарды - ДНҚ синтезінің тікелей немесе жанама тежегіштерін (гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин) қолдану макроцитоздың дамуына әкеледі, оны левофолинатпен емдеуге болмайды.

Эпилепсиясы бар пациенттер

Фенобарбитал, фенитоин, примидон және сукцинимидтер қабылдайтын эпилепсиясы бар пациенттерде эпилепсияға қарсы препараттардың қан плазмасындағы концентрациясының төмендеуі салдарынан эпилепсиялық ұстамалар жиілігінің арту қаупі бар. Сондықтан левофолинатпен емдеу кезінде және енгізуді тоқтатқаннан кейін клиникалық мониторинг және мүмкіндігінше қан плазмасындағы препараттардың концентрациясына мониторинг жүргізу, қажет болса, эпилепсияға қарсы препараттардың дозасын түзету ұсынылады (4.5 бөлімін қараңыз).

Левофолинатты 5-фторурацилмен біріктірілімде қолдану

5-фторурацилмен біріктірілімде қолданғанда, левофолинат, әсіресе егде және әлсіреген пациенттерде, 5-фторурацилдің уыттылығын күшейтуі немесе өзгертуі мүмкін. Левофолинатпен біріктірілімде 5-фторурацил уыттылығының ең жиі көріністері лейкопения, мукозиттер, стоматиттер және/немесе диарея болып табылады, олардың доза шектеуші мәні болуы мүмкін.

Левофолинатпен және 5-фторурацилмен біріктірілген ем жүргізген кезде уытты әсерлер байқалған жағдайда 5-фторурацилдің дозасы монотерапия режимінде 5-фторурацилді қолданған жағдайға қарағанда көбірек дәрежеде төмендетілуі тиіс.

Левофолинатты 5-фторурацилмен бірге қолданғанда асқазан-ішек жолы тарапынан уытты көріністер жиі байқалады және ауыр, немесе тіпті өмірге қауіпті (әсіресе стоматит және диарея) болуы мүмкін. Ауыр жағдайларда 5-фторурацилмен және левофолинатпен емдеуді тоқтатып, демеуші инфузиялық ем жүргізу қажет.

Егер пациентте ас қорыту жолының уытты зақымдануы белгілері (зақымдану ауырлығына қарамастан) болса, асқазан-ішек жолы тарапынан барлық патологиялық симптомдар толық басылғанға дейін 5-фторурацилмен және левофолинатпен біріктірілген емді бастауға немесе жалғастыруға болмайды.

Диарея асқазан-ішек жолының уытты зақымдануының көрінісі болуы мүмкін болғандықтан, диареясы бар пациенттер клиникалық көріністің тез нашарлау және өліммен аяқталу мүмкіндігіне байланысты симптомдар толық басылғанға дейін мұқият бақылауда болуы тиіс. Егер емдеу кезінде пациентте диарея және/немесе стоматит туындаса, симптомдар толық жойылғанша 5-фторурацил дозасын төмендету ұсынылады. Бұл әсіресе 5-фторурацилдің уытты әсеріне ең осал егде жастағы пациенттерге және әлсіреген пациенттерге қатысты. Мұндай пациенттерді емдеу кезінде ерекше сақтық таныту керек.

Пациенттерге жеңіл немесе орташа ауырлықтағы стоматит (ауыз қуысының ойық жаралы зақымданулары) және/немесе диарея (сулы нәжіс немесе ішектің тәулігіне екі рет босауы) дамыған жағдайда олар бұл туралы дереу емдеуші дәрігерге хабарлауы тиіс екендігі туралы хабардар болуы керек.

Егде жастағы және әлсіреген пациенттерді немесе сәулелік емнен өткен пациенттерді емдеуде ерекше сақ болу қажет, өйткені оларда ауыр уыттылықтың даму қаупі жоғары.

Мұндай пациенттерде емді 5-фторурацилдің неғұрлым төмен дозаларынан бастау ұсынылады.

Метотрексаттың уыттылығын азайту үшін

Фолий қышқылы антагонистерімен артық дозалану жағдайларын қоспағанда, левофолинатты уыттылықты азайту мақсатында ісікке қарсы препараттар - фолий қышқылы антагонисттерімен бір мезгілде қолданбаған жөн, өйткені мұндай препараттардың емдік әсері нивелирленуі мүмкін.

Метотрексаттың уыттылығын төмендету бойынша егжей-тегжейлі нұсқауларды құрамында метотрексат бар дәрілік заттардың жалпы сипаттамасынан табуға болады.

Метотрексат сияқты фолий қышқылының антагонистерімен кездейсоқ артық дозалану кезінде емдеуді дереу бастау керек. Фолий қышқылының антагонистерін (мысалы, метотрексат) енгізу мен фолинаттармен құтқару терапиясын жүргізу арасындағы уақыт аралығы ұлғайған сайын, метотрексаттың уыттылығын төмендетудегі левофолинаттың тиімділігі төмендейді. Қан сарысуындағы метотрексат деңгейінің мониторингі левофолинаттың оңтайлы дозасын және енгізу ұзақтығын анықтау үшін қажет.

Метотрексаттың организмнен баяу шығарылуы интерстициальді кеңістіктердегі метотрексаттың патологиялық жинақталуымен (асцит, плевралық жалқық), бүйрек жеткіліксіздігімен, жеткіліксіз гидратациямен, қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды немесе салицил қышқылының туындыларын қолданумен байланысты болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда левофолинаттың анағұрлым жоғары дозаларын енгізу немесе оны анағұрлым ұзақ қолдану талап етілуі мүмкін.

Левофолинат метотрексаттың гематологиялық емес уыттылығына, атап айтқанда, препаратты және/немесе оның бүйректегі метаболиттерін преципитациялаудан туындаған нефроуыттылыққа әсер етпейді.

Метотрексатты баяу шығарудың ерте сатысында пациенттерде бүйректің қайтымды жеткіліксіздігі және метотрексатты қолданумен байланысты уыттылықтың барлық түрлері дамуы мүмкін.

Пациентте бүйрек жеткіліксіздігінің болуы немесе метотрексаттан туындаған бүйрек жеткіліксіздігі метотрексаттың организмнен баяу шығарылуына ықпал етуі мүмкін және левофолинаттың жоғары дозаларын енгізуді немесе одан ұзақ қолдануды қажет етеді.

Фолинаттардың тым жоғары дозаларын қолданудан аулақ болу керек, өйткені бұл, әсіресе орталық жүйке жүйесінің ісіктерінде, бірнеше емдеу курстарының нәтижесінде фолинаттардың жинақталуы орын алған кезде метотрексаттың ісікке қарсы белсенділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Жарғақшалық тасымалдың төмендеуі нәтижесінде метотрексатқа резистенттілік дамыған жағдайда фолинаттарға да резистенттілік дамиды, өйткені екі зат та сол бір тасымал жүйесімен тасымалданады.

Уыттылықтың клиникалық көріністері немесе зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары туындаған кезде пациенттің метотрексатпен өзара әрекеттесетін басқа препараттарды (мысалы, метотрексаттың шығарылуына немесе оның қан плазмасы ақуыздарымен байланысуына әсер ететін дәрілік препараттарды) қолдану фактісін әрдайым ескеру керек.

Дәрілік препараттың бір құтысында 1 ммольден кем (23 мг) натрий бар, яғни іс жүзінде натрий жоқ.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Левофолинат фолий қышқылы антагонисттерінің, мысалы, метотрексаттың антидоты болып табылады. Левофолинатты метотрексаттан кейін енгізген кезде оның артық дозалануы метотрексат тиімділігінің (шамадан тыс құтқару терапиясы) төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Левоволинатты фолий қышқылының антагонистерімен (мысалы, ко-тримоксазол, пириметамин) бір мезгілде қолданған кезде фолий қышқылы антагонистерінің тиімділігі төмендеуі немесе нөлге дейін төмендеуі мүмкін.

Левоволинатты біріктіріп тағайындау 5-фторурацилдің емдік те және уытты да әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін екендігі көрсетілген.

5-фторурацилді 600 мг/м² (аптасына бір рет в/і болуы) дозада левоволинатпен бірге қолданғанда өмірге қауіп төндіретін диарея даму жағдайлары байқалды. 5-фторурацил және левоволинаттың біріктірілген терапиясында 5-фторурацилдің дозалары монотерапиямен салыстырғанда едәуір төмендетілуі тиіс (4.2, 4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

Левоволинаты эпилепсияға қарсы препараттардың: фенобарбиталдың, фенитоиннің, примидонның және сукцинимидтердің тиімділігін төмендетуі және эпилепсиялық ұстамалар жиілігін арттыруы мүмкін (фолаттардың әсер етуі нәтижесінде бауырдағы метаболизмдік үдерістердің жеделдеуіне байланысты қан плазмасындағы эпилепсияға қарсы препараттардың ферменттік активатор деңгейінің төмендеуі салдарынан) (4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз).

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік

Жүкті және бала емізетін әйелдердің қатысуымен бақыланатын клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Сондай-ақ жануарларда левоволинаттың репродуктивті уыттылығын зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ. Левоволинатты жүктілік кезінде қолдану қандай да бір жағымсыз әсерлердің дамуына ықпал етуі мүмкін деп болжауға негіз жоқ. Метотрексатты жүктілік кезінде дәрілік препараттың ана үшін пайдасы мен шарана үшін ықтимал қауіптері арақатынасын анықтағаннан кейін қатаң көрсетілімдер бойынша ғана қолдану керек. Жүктілік кезінде және бала емізу кезінде осындай препараттармен ем жүргізген жағдайда уыттылықты төмендету және метотрексаттың немесе фолий қышқылының басқа антагонистерінің жағымсыз әсерлерін бейтараптандыру мақсатында левоволинатты қолдану үшін қандай да бір шектеулер жоқ.

Әдетте, 5-фторурацилді жүктілік және бала емізу кезеңінде қолдануға болмайды; бұл 5-фторурацилді левоволинатпен біріктіріп қолдануына да қатысты.

Құрамында метотрексат және фолий қышқылының басқа антагонистері бар және құрамында 5-фторурацил бар дәрілік препараттардың жалпы сипаттамасымен танысу қажет.

Бала емізу

Левоволинаттың емшек сүтіне енетіні белгісіз. Қолдану көрсетілімдеріне сәйкес ем жүргізу қажет болған жағдайда, Левоволинат бала емізу кезеңінде қолданылуы мүмкін. Алайда, метотрексат та, 5-фторурацил де емшек сүтіне енеді, сондықтан бұл дәрілік препараттарды бала емізу кезеңінде қолдануға болмайды. Бала емізу осы дәрілік препараттармен емдеу басталғанға дейін тоқтатылуы тиіс.

Фертильділік

Левоволинаттың фертильділікке және ұрпақ өрбіту функциясына әсері туралы қолжетімді деректер жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуі

Левоволинат автокөлікті және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді немесе болмашы әсер етеді. Пациенттердің жалпы жағдайы және негізгі ауруы левоволинатты қолдануға қарағанда осындай қызметті жүзеге асыру қабілетіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Пайда болу жиілігі:

Өте жиі ($\geq 1/10$)

Жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Жиі емес ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$)

Сирек ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$)

Өте сирек ($< 1/10\,000$)

Белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Барлық емдік көрсетілімдер

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	<u>Өте сирек</u> Анафилактоидтық/анафилаксиялық реакцияларды қамтитын аллергиялық реакциялар, есекжем
Психика тарапынан бұзылулар	<u>Сирек</u> Жоғары дозаларды енгізгеннен кейін ұйқысыздық, қозу және депрессия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<u>Сирек</u> Эпилепсиялық ұстамалар жиілігінің артуы (сондай-ақ 4.5 бөлімін қараңыз)
Асқазан-ішек бұзылыстары	<u>Сирек</u> Жоғары дозаларды енгізгеннен кейінгі асқазан-ішек бұзылыстары
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар	<u>Жиі емес</u> Левоволинатты инъекцияға арналған ерітінді түрінде енгізгеннен кейінгі қызба

5-фторурацилмен біріктірілген емдеу

Жалпы, қауіпсіздік бейіні 5-фторурацилден туындаған уыттылықтың жоғарылауына байланысты таңдалған химиотерапия режиміне байланысты.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u> Сүйек кемігі функциясының жеткіліксіздігі, оның ішінде өліммен аяқталуы
Зат алмасу мен тамақтанудың бұзылулары	<u>Белгісіз</u> Гипераммониемия
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u> Алақан-табан эритродизестезиясы
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі реакциялар	<u>Өте жиі</u> Мукозит, оның ішінде стоматит және хейлит. Мукозиттің дамуы нәтижесінде өліммен аяқталатын жағдайлар туралы хабарланды.

Химиотерапияның айлық режимдері:

Асқазан-ішек бұзылыстары	<u>Өте жиі</u> Жүрек айнуы және құсу
--------------------------	---

--	--

Левоволинат 5-фторурацилдің уыттылығының басқа көріністеріне (мысалы, нейрорыттылық) әсер етпейді.

Апталық химиотерапия режимдері:

Асқазан-ішек бұзылыстары	<u>Өте жиі</u> Қажетті ем жүргізу үшін ауруханаға жатқызуды талап ететін және өлімге әкелетін уыттылығы жоғары дәрежедегі диарея және сусыздану
--------------------------	--

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге дәрілік препаратқа кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы Қазақстан Республикасының жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлау ұсынылады.

ҚР ДСМ Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Левоволинатты ұсынылғаннан едәуір асатын дозаларда қолданғанда артық дозалану көріністері туралы хабарланған жоқ. Метотрексатпен емдеу кезінде левоволинаттың артық дозалануы метотрексат тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін (шамадан тыс құтқару терапиясы).

Левоволинат және 5-фторурацилмен біріктіріп емдеу кезінде, 5-фторурацилдің артық дозалану жағдайында 5-фторурацилдің артық дозалануын емдеу жөніндегі нұсқауларды орындау қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Барлық басқа дәрілік препараттар. Цитостатикалық емнің уыттылығын төмендететін препараттар. Натрий левоволинаты.

АТХ коды: V03AF10

Әсер ету механизмі

Фолинаттар тетрагидрофолий қышқылының формилді туындысы және фолий қышқылының белсенді түрі болып табылады. Левоволинат фолинаттардың рацемиялық қоспасының биологиялық тұрғыдан белсенді L-изомері болып табылады. Фолинаттар бірқатар метаболизмдік үдерістерге, соның ішінде пурин синтезіне, пиримидин нуклеотидтерінің синтезіне және амин қышқылдарының метаболизміне қатысады.

Фармакодинамикалық әсерлер

Метотрексаттың уыттылығын бәсеңдету үшін левоволинат терапиясының биохимиялық негіздемесі

Левоволинатты метотрексат сияқты фолий қышқылының антагонистерінің уыттылығын бәсеңдету және қарсы тұру үшін жиі қолданылады. Левоволинат және фолий қышқылының антагонистері жасушалардан фолий қышқылының антагонистерін ығыстырып, жасуша ішінде сол бір жарғақшалық тасымалдаушы үшін бәсекелеседі.

Левоволинат фолаттардың төмендетілген резервін толықтырудың арқасында жасушаларды фоллий қышқылы антагонисттерінің әсерінен қорғайды. Левоволинат дигидрофолатредуктазамен қалпына келтіруді қажет етпейді, осылайша, қалпына келтірілген тетрагидрофолаттың көзі болып табылады, соның арқасында ол дигидрофолат редуктазасының блокадасын фоллий қышқылының антагонистерімен еңсера алады және фоллий қышқылының түрлі коферменттік түрлерінің көзі бола алады. *Левоволинаттың 5-фторурацилмен біріктірілген емінің биохимиялық негіздемесі:*

5-фторурацил тимидилатсинтезамен байланысу арқылы ДНҚ синтезін тежейді. Левоволинатты 5-фторурацилмен бірге енгізу тимидилатсинтезадан, 5-фтордеоксиуридинмонофосфаттан және 5,10-метилентетрагидрофолаттан тұратын тұрақты үш компонентті кешеннің қалыптасуына әкеледі. Бұл ДНҚ синтезін тежеудің күшеюімен тимидилатсинтезаның анағұрлым қарқынды бөгелуіне әкеледі, оның нәтижесі 5-фторурацилдің біріктірілген ем кезінде монотерапиямен салыстырғандағы цитоуыттылығының жоғарылауы болып табылады.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Натрий левоволинаты белсенді изомерлердің бірдей молярлық мөлшерін вена ішіне енгізгеннен кейін қан плазмасындағы левоволинаттың және оның 5-метилтетрагидрофоллий қышқылының метаболитіне қатысты оның натрий фолинатының рацематына сияқты, кальций левоволинатына биоэквивалентті.

Таралуы

Левоволинаттың плазма ақуыздармен байланысуы шамамен 27% құрайды. Таралу көлемі шамамен 17.5 литрді құрайды.

Биотрансформациясы

Белсенді изомер, L-5-формилтетрагидрофоллий қышқылы, бауырда 5-метилтетрагидрофолатқа жылдам метаболизденеді. Бұл айналу дигидрофолатредуктазаның болуымен байланысты емес деп болжанады.

Элиминациясы

Левоволинаттың венаішілік дозасының шамамен 20%-ы несеппен өзгермеген түрінде шығарылады. Левоволинат клиренсі шамамен 205 мл/мин құрайды. Венаішілік енгізгеннен кейін левоволинат және 5-метилтетрагидрофолаттың белсенді метаболитінің жартылай шығарылу кезеңі тиісінше 0.5 сағат және 6.5 сағатты құрайды.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Левоволинаттың 5-фторурацилмен бірге қолданудың уыттылығы бойынша зерттеулер жүргізілген жоқ.

Левоволинатты тағайындайтын дәрігерлер үшін маңызды, бірақ дәрілік препараттың жалпы сипаттамасының тиісті бөлімдеріне кірмеген қосымша ақпарат жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

5 М натрий гидроксиді ерітіндісі (рН реттеу үшін)

1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісі (рН реттеу үшін)

Инъекцияға арналған су

* Құты азотпен толтырылған (инертті атмосфераны жасау үшін)

6.2 Үйлесімсіздігі

Левоволинатты 4.2 бөлімінде атап көрсетілгендерден басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

9 мг/мл (0.9%) натрий хлоридінің изотониялық ерітіндісінде немесе 5% глюкоза ерітіндісінде сұйылтқаннан кейін немесе 5-фторурацилмен араластырғаннан кейін (4.2 бөлімін қараңыз): левофолинат 20–25 °C температурада сақтағанда 72 сағат бойы физикалық және химиялық тұрақты болады. Микробиологиялық тұрғыдан сұйылтылған препаратты дереу пайдалану қажет. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, медицина қызметкері сақтау шарттары мен ұзақтығы үшін жауап береді, ол, егер сұйырту стандартты асептикалық жағдайларда жүргізілмеген болса, әдетте 2 – 8 °C температурада сақтау кезінде 24 сағаттан аспауы керек.

6.4 Сақтаған кездегі айрықша сақтандыру шаралары

Жарықтан қорғалған жерде 2 - 8 °C температурада сақтау керек.

Дәрілік препаратты сұйылтқаннан кейінгі сақтау шарттарын 6.3 бөлімінен қараңыз.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

1 мл немесе 4 мл препараттан бромбутилді тығынмен тығындалған және қорғағыш қаппағы бар алюминий қалпақшамен қаусырылған түссіз шыныдан жасалған шыны құтыда.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Тек бір рет қолдануға арналған. Дәрілік препараттың кез келген пайдаланылмаған мөлшері және шығын материалдары емдеу мекемесінде қабылданған талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІННІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

электрондық пошта: contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«Wedel pharma» ЖШС, Алматы қ., 050060, Манаш Қозыбаев көш. 8, 54 кеңсе, телефон: +7 7273957026, эл. пошта: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№025441 (50 мг)

ҚР-ДЗ-5№025439 (200 мг)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН ПАСТАУ)

SmPC (Kazakhstan – KZ), Levofolic, 50 mg/ml, solution for injection/infusion

National version: 08/2024

Бірінші тіркелген күні: 09.12.2021

Тіркелгенін (қайта тіркелгенін) соңғы растау күні:

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді <http://www.ndda.kz>