

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «08» ____ 08 ____ 2024 года
№N078018, N078020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Левоволик, 50 мг/мл, 1 мл (50 мг), 4 мл (200 мг), раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Динатрия левофолинат

2.2 Качественный и количественный состав

1 мл раствора содержит

активное вещество – динатрия левофолинат 54.65 мг, что эквивалентно левофолиновой кислоте (безводной) 50 мг и 20% (5 М) раствору натрия гидроксида 0.04 мл (для образования соли)

Полный состав вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения

Прозрачный раствор, практически свободный от видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- уменьшение токсичности и противодействие антагонистам фолиевой кислоты, таким как метотрексат, при проведении цитотоксической терапии и при передозировке у взрослых и детей
- в комбинации с 5-фторурацилом для цитотоксической терапии

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режимы дозирования

Левоволинат в комбинации с 5-фторурацилом для цитотоксической терапии

Комбинированное назначение левофолината с 5-фторурацилом должно проводиться врачами с опытом проведения цитотоксической терапии. Могут применяться различные режимы и различные дозировки препаратов. В качестве примера ниже представлены режимы химиотерапии, которые применяются у взрослых и пациентов пожилого возраста в лечении местнораспространенного и метастатического колоректального рака: *Двухнедельный режим (режим де Грамон)*: левофолинат вводится в дозе 100 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии с последующим введением 5-фторурацила сначала болюсно в дозе 400 мг/м², затем в виде длительной 22-часовой инфузии в дозе 600 мг/м² в течение 2-х последующих дней каждые две недели в 1 и 2 дни.

Недельный режим: левофолинат вводится в дозе 10 мг/м² в виде внутривенной болюсной инъекции или в дозе 100-250 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии с последующим введением 5-фторурацила в дозе 500 мг/м² в виде внутривенной болюсной инъекции в середине или в конце инфузии левофолината.

Месячный режим: левофолинат вводится в дозе 10 мг/м² в виде внутривенной болюсной инъекции или в дозе 100-250 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии с последующим введением 5-фторурацила в дозе 425 или 370 мг/м² в виде внутривенных болюсных инъекций ежедневно в течение 5 дней подряд.

Коррекция режимов дозирования

При проведении комбинированной терапии с 5-фторурацилом может потребоваться коррекция дозы 5-фторурацила и изменение интервалов между курсами химиотерапии в зависимости от состояния пациента, ответа на проводимую терапию и дозолимитирующей токсичности 5-фторурацила, описанной в инструкции по медицинскому данному препарату. В подобных случаях снижать дозу левофолината не следует. Количество курсов химиотерапии определяет лечащий врач.

Применение у детей

Данные о применении комбинации левофолината и 5-фторурацила у детей отсутствуют. *Левофолинат для уменьшения токсичности метотрексата и других антагонистов фолиевой кислоты (фолиатное спасение)*

Так как режимы дозирования фолиатов в значительной степени зависят от режимов дозирования и способов введения средних и высоких доз метотрексата, при выборе режимов дозирования левофолината необходимо руководствоваться протоколами введения метотрексата. Поэтому наилучшим подходом при выборе режимов дозирования левофолината является следование протоколам введения средних и высоких доз метотрексата.

Ниже представлены следующие рекомендации по дозированию левофолината у детей, взрослых и пожилых пациентов:

Терапию спасения фолиатами необходимо проводить при введении метотрексата в дозах, превышающих 500 мг/м² площади поверхности тела (ППТ), а также это может быть целесообразно при введении метотрексата в дозах от 100 мг до 500 мг/м² ППТ.

Дозы и длительность введения левофолината в первую очередь зависят от характера терапии метотрексатом, проявлений токсичности, индивидуальных особенностей пациента в отношении выведения метотрексата из организма. Как правило, первое введение левофолината в дозе 7.5 мг проводится через 12–24 часа (самое позднее через 24 часа) после начала инфузионного введения метотрексата. Ту же самую дозу левофолината необходимо вводить каждые 6 часов в течение 72 часов.

После внутривенного введения нескольких доз левофолината лечение можно перевести на прием пероральных фолиатов.

В дополнение к введению фолиатов важно предпринимать меры, направленные на усиление выведения метотрексата из организма.

К этим мерам относятся:

- Подщелачивание мочи до достижения pH мочи более 7.0 перед инфузией метотрексата (для повышения растворимости метотрексата и его метаболитов).
- Поддержание диуреза на уровне 1800–2000 см³/м²/24 ч за счет увеличения перорального или внутривенного введения жидкости на 2, 3 и 4 дни после терапии метотрексатом.

Следует измерять уровни метотрексата в плазме, азот мочевины крови (АМК) и креатинин на 2, 3 и 4 дни. Эти измерения необходимо продолжать до тех пор, пока уровень метотрексата в плазме не опустится ниже 10⁻⁷ моль/л (0.1 мкмоль/л).

У некоторых пациентов может наблюдаться замедление выведения метотрексата из организма. Это может быть связано с патологическим накоплением жидкости в интерстициальных пространствах, таких как асцит или плевральный выпот, почечной недостаточностью или с недостаточной гидратацией. В таких случаях может потребоваться назначение более высоких доз левофолината или его более продолжительное введение. У пациентов с задержкой ранней фазы выведения метотрексата возможно развитие обратимой почечной недостаточности.

Через 48 часов после начала введения метотрексата необходимо провести определение остаточного уровня метотрексата в крови. Если остаточный уровень метотрексата выше 0.05 мкмоль/л, дозы левофолината должны быть скорректированы в соответствии с остаточным уровнем метотрексата:

Остаточный уровень метотрексата в крови через 48 часов после начала введения метотрексата:	Дозы дополнительного введения левофолината каждые 6 часов в течение последующих 48 часов или до достижения остаточного уровня метотрексата ниже 0.05 мкмоль/л:
≥ 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

Способ введения

Левофолинат вводится внутривенно в неразведенном виде путем инъекции или в разведенном виде путем инфузии. **Левофолинат нельзя вводить интратекально.**

Инструкции по приготовлению раствора для инфузии

Приготовление раствора для инфузии должно происходить в асептических условиях. Лекарственный препарат можно разводить раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) или раствором глюкозы 5%.

Левофолинат совместим с 5-фторурацилом.

Следует применять только прозрачные растворы без видимых частиц.

4.3 Противопоказания

— повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.

Левофолинат нельзя применять для лечения пернициозной анемии или других типов анемии, обусловленных дефицитом витамина В₁₂. Прогрессирование неврологической симптоматики будет продолжаться, несмотря на достижение гематологической ремиссии.

Противопоказания для комбинированного применения левофолината и 5-фторурацила:

- имеющиеся противопоказания к 5-фторурацилу
- тяжелая диарея

При наличии у пациента признаков токсического поражения пищеварительного тракта (независимо от тяжести поражения) нельзя начинать или продолжать комбинированную терапию левофолином и 5-фторурацилом до полного исчезновения всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациенты с диареей должны находиться под тщательным наблюдением до полного купирования симптомов в связи с возможностью быстрого ухудшения клинической картины и летального исхода (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5).

Рекомендации по применению левофолината для снижения токсичности метотрексата или в сочетании с 5-фторурацилом во время беременности или лактации представлены в разделе 4.6 и общей характеристике лекарственных препаратов, содержащих метотрексат и 5-фторурацил.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Левофолинат следует вводить только внутривенно в неразведенном виде путем инъекции или в разведенном виде путем инфузии; препарат не должен вводиться интратекально. Сообщалось о летальном исходе после интратекального введения левофолината вследствие передозировки метотрексата, введенного интратекально.

Общие

Комбинированная терапия левофолином и 5-фторурацилом, а также введение

SPC (Kazakhstan – RU), levofolic 50 mg/ml, solution for injection/infusion

National version: 08/2024

левофолината вслед за введением метотрексата возможны только под контролем врача с опытом проведения противоопухолевой химиотерапии.

Лечение левофолином может маскировать клиническую картину пернициозной анемии и других типов анемии, вызванных дефицитом витамина В₁₂.

Применение многих цитотоксических препаратов - прямых или непрямых ингибиторов синтеза ДНК (гидроксикарбамида, цитарабина, меркаптопурина, тиогуанина) приводит к развитию макроцитоза, который не следует лечить левофолином.

Пациенты с эпилепсией

У пациентов с эпилепсией, получающих фенобарбитал, фенитоин, примидон и сукцинимиды, имеется риск повышения частоты эпилептических припадков вследствие снижения концентрации противоэпилептических препаратов в плазме крови. Поэтому во время лечения и после прекращения введения левофолината рекомендуется проводить клинический мониторинг и при возможности мониторинг концентрации препаратов в плазме крови, и, если необходимо, коррекцию дозы противоэпилептических препаратов (см. раздел 4.5).

Применение левофолината в комбинации с 5-фторурацилом

При применении в комбинации с 5-фторурацилом левофолинат может усиливать или изменять токсичность 5-фторурацила, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Наиболее частыми проявлениями токсичности 5-фторурацила в комбинации с левофолином являются лейкопения, мукозиты, стоматиты и/или диарея, которые могут иметь дозолимитирующее значение.

При проведении комбинированной терапии левофолином и 5-фторурацилом в случае развития токсических эффектов доза 5-фторурацила должна быть снижена в большей степени, чем в случае применения 5-фторурацила в режиме монотерапии.

При применении левофолината в сочетании с 5-фторурацилом токсические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются чаще и могут быть более тяжелыми, или даже жизнеугрожающими (особенно стоматит и диарея). В тяжелых случаях необходимо отменить терапию 5-фторурацилом и левофолином и провести сопроводительную инфузионную терапию.

Если у пациентов имеются признаки токсического поражения пищеварительного тракта (независимо от тяжести поражения), не следует начинать или продолжать комбинированную терапию 5-фторурацилом и левофолином до полного купирования всех патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Поскольку диарея может являться проявлением токсического поражения желудочно-кишечного тракта, пациенты с диареей должны находиться под тщательным наблюдением до полного купирования симптомов в связи с возможностью быстрого ухудшения клинической картины и летального исхода. Если при лечении у пациента возникает диарея и/или стоматит, рекомендуется снизить дозу 5-фторурацила до полного исчезновения симптомов. Особенно это касается пациентов пожилого возраста и ослабленных пациентов, которые наиболее уязвимы для токсического воздействия 5-фторурацила. При лечении таких пациентов следует проявлять особую осторожность.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что в случае развития стоматита (язвенные поражения ротовой полости) легкой или умеренной степени тяжести и/или диареи (водянистый стул или опорожнение кишечника дважды в сутки) необходимо немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Необходимо соблюдать особую осторожность при лечении пожилых и ослабленных пациентов или пациентов, прошедших лучевую терапию, так как у них наблюдается повышенный риск развития тяжелой токсичности. Таким пациентам рекомендуется начинать терапию с более низких доз 5-фторурацила.

Для уменьшения токсичности метотрексата

За исключением случаев передозировки антагонистами фолиевой кислоты, левофолинат не следует применять одновременно с противоопухолевыми препаратами, являющимися

антагонистами фолиевой кислоты, поскольку терапевтический эффект таких препаратов может быть нивелирован.

Более подробные рекомендации по снижению токсичности метотрексата можно найти в общей характеристике лекарственных средств, содержащих метотрексат.

При случайной передозировке антагонистами фолиевой кислоты, такими как метотрексат, лечение должно быть начато немедленно. По мере увеличения временного интервала между введением антагонистов фолиевой кислоты (например, метотрексата) и началом терапии спасения фолиатами, эффективность левофолината в снижении токсичности метотрексата уменьшается. Мониторинг уровня метотрексата в сыворотке крови необходим для определения оптимальной дозы и длительности введения левофолината.

Замедленное выведение метотрексата из организма может быть связано с патологическим накоплением метотрексата в интерстициальных пространствах (асцит, плевральный выпот), почечной недостаточностью, недостаточной гидратацией, применением нестероидных противовоспалительных препаратов или производных салициловой кислоты. В подобных случаях может потребоваться введение более высоких доз левофолината или его более длительное применение.

Левофолинат не влияет на негематологическую токсичность метотрексата, в частности, на нефротоксичность, вызванную преципитацией препарата и/или его метаболитов в почках.

У пациентов с замедленной ранней фазой выведения метотрексата могут развиваться обратимая почечная недостаточность и все проявления токсичности, связанные с применением метотрексата.

Наличие у пациентов почечной недостаточности или развившаяся почечная недостаточность, вызванная метотрексатом, могут способствовать замедленному выведению метотрексата из организма и потребовать назначения более высоких доз или более длительного введения фолиатов.

Необходимо избегать применения излишне высоких доз фолиатов, поскольку это может приводить к снижению противоопухолевой активности метотрексата, особенно при опухолях центральной нервной системы, когда в результате проведения нескольких курсов терапии происходит накопление фолиатов.

В случае развития резистентности к метотрексату в результате снижения мембранного транспорта также развивается резистентность к фолиатам, поскольку оба вещества переносятся одной и той же транспортной системой.

При возникновении клинических проявлений токсичности или отклонений лабораторных показателей всегда следует учитывать факт применения пациентами других препаратов, которые взаимодействуют с метотрексатом (например, лекарственных препаратов, способных оказывать влияние на выведение метотрексата или его связывание с белками плазмы крови).

Лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, т.е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Левофолинат является антидотом антагонистов фолиевой кислоты, например, метотрексата. Передозировка левофолината при его введении вслед за метотрексатом (чрезмерная терапия спасения) может привести к снижению эффективности метотрексата.

При применении левофолината одновременно с антагонистами фолиевой кислоты (например, ко-тримоксазолом, пириметамином) эффективность антагонистов фолиевой кислоты может быть либо снижена, либо сведена к нулю.

Было показано, что при комбинированном назначении левофолинат может приводить к усилению как терапевтического, так и токсического действия 5-фторурацила.

При применении 5-фторурацила в дозе 600 мг/м² (в/в болюсно один раз в неделю) совместно с левофолином отмечались случаи развития жизнеугрожающей диареи. При комбинированной терапии 5-фторурацилом и левофолином дозы 5-фторурацила должны быть существенно снижены по сравнению с монотерапией 5-фторурацилом (см. разделы 4.2, 4.4, и 4.8).

Левофолинат может снижать эффективность противоэпилептических препаратов: фенобарбитала, фенитоина, примидона и сукцинимидов, и повышать частоту эпилептических припадков (вследствие снижения уровня ферментного активатора противоэпилептических препаратов в плазме крови из-за ускорения метаболических процессов в печени в результате действия фолатов) (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Контролируемые клинические исследования, проведенные с участием беременных и кормящих женщин, не проводились. Также не проводились исследования по изучению репродуктивной токсичности левофолината у животных. Нет оснований полагать, что левофолинат может способствовать развитию каких-либо неблагоприятных эффектов при применении во время беременности.

Метотрексат следует применять во время беременности только по строгим показаниям после определения соотношения пользы лекарственного препарата для матери и возможных рисков для плода. Отсутствуют какие-либо ограничения для применения левофолината с целью снижения токсичности и нейтрализации неблагоприятных эффектов метотрексата или других антагонистов фолиевой кислоты в случае проведения терапии такими препаратами при беременности и во время грудного вскармливания.

Как правило, 5-фторурацил противопоказан к применению в период беременности и грудного вскармливания; это также касается комбинированного применения 5-фторурацила с левофолином.

Необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственных препаратов, содержащих метотрексат и другие антагонисты фолиевой кислоты, и лекарственных препаратов, содержащих 5-фторурацил.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли левофолинат в грудное молоко. Левофолинат может применяться во время грудного вскармливания в случае проведения терапии в соответствии с показаниями к применению.

Однако, как метотрексат, так и 5-фторурацил проникают в грудное молоко, поэтому данные лекарственные препараты противопоказаны для применения во время грудного вскармливания. Грудное вскармливание должно быть прекращено до начала лечения данными лекарственными препаратами.

Фертильность

Нет доступных данных о влиянии левофолината на фертильность и репродуктивную функцию.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Левофолинат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Общее состояние пациентов и основное заболевание могут оказывать более значимое влияние на способность осуществлять такую деятельность, чем применение левофолината.

4.8 Нежелательные реакции

Частота возникновения:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$)

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

Очень редко ($\leq 1/10\,000$)

Неизвестно (не может быть оценена на основании имеющихся данных)

Все терапевтические показания

Нарушения со стороны иммунной системы	<u>Очень редко</u> Аллергические реакции, включающие анафилактоидные /анафилактические реакции, крапивница
Нарушения со стороны психики	<u>Редко</u> Бессонница, возбуждение и депрессия после введения высоких доз
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Редко</u> Повышение частоты эпилептических припадков (см. также раздел 4.5)
Желудочно-кишечные расстройства	<u>Редко</u> Желудочно-кишечные расстройства после введения высоких доз
Общие расстройства и реакции в месте введения	<u>Нечасто</u> Лихорадка после введения левофолината в форме раствора для инъекций

Комбинированная терапия с 5-фторурацилом

В целом, профиль безопасности зависит от выбранного режима химиотерапии из-за усиления токсичности, вызванной 5-фторурацилом.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Очень часто</u> Недостаточность функции костного мозга, в том числе с летальным исходом
Нарушения обмена веществ и питания	<u>Неизвестно</u> Гипераммониемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Часто</u> Ладонно-подошвенная эритродизестезия
Общие расстройства и реакции в месте введения	<u>Очень часто</u> Мукозит, в том числе стоматит и хейлит. Случаи летального исхода в результате развития мукозита.

Месячные режимы химиотерапии:

Желудочно-кишечные расстройства	<u>Очень часто</u> Тошнота и рвота
---------------------------------	---------------------------------------

Левофолинат не оказывает влияние на другие проявления токсичности 5-фторурацила (например, нейротоксичность).

Недельные режимы химиотерапии:

Желудочно-кишечные расстройства	Очень часто Диарея высокой степени тяжести и обезвоживание, требующие госпитализации для проведения необходимой терапии и приводящие к летальному исход.
---------------------------------	---

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

При применении левофолината в дозах, значительно превышающих рекомендованные, о проявлениях передозировки не сообщалось. При терапии метотрексатом передозировка левофолината (чрезмерная терапия спасения) может привести к снижению эффективности метотрексата.

При комбинированной терапии левофолином и 5-фторурацилом в случае передозировки 5-фторурацила необходимо следовать рекомендациям по лечению передозировки 5-фторурацила.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие лекарственные препараты все. Препараты, снижающие токсичность цитостатической терапии. Натрия левофолинат.

Код АТХ: V03AF10

Механизм действия

Фолинаты являются формильными производными тетрагидрофолиевой кислоты и представляют собой активную форму фолиевой кислоты. Левофолинат является биологически активным L-изомером рацемической смеси фолиатов. Фолинаты участвуют в целом ряде метаболических процессов, в том числе в синтезе пуринов, синтезе пиримидиновых нуклеотидов и метаболизме аминокислот.

Фармакодинамические эффекты

Биохимическое обоснование терапии левофолином для уменьшения токсичности метотрексата

Левофолинат часто применяется для ослабления токсичности и противодействия антагонистам фолиевой кислоты, таким как метотрексат. Левофолинат и антагонисты фолиевой кислоты конкурируют за один и тот же мембранный транспорт внутрь клеток, вытесняя антагонистов фолиевой кислоты из клеток. Левофолинат защищает клетки от воздействия антагонистов фолиевой кислоты благодаря пополнению сниженного резерва фолатов. Левофолинат не требует восстановления дигидрофолатредуктазой и, таким образом, является источником восстановленного тетрагидрофолата, благодаря чему может преодолевать блокаду дигидрофолатредуктазы антагонистами фолиевой кислоты и служить источником различных коферментных форм фолиевой кислоты.

Биохимическое обоснование терапии левофолином в комбинации с 5-фторурацилом:
5-фторурацил ингибирует синтез ДНК посредством связывания с тимидилатсинтетазой.

SPC (Kazakhstan – RU), levofolic 50 mg/ml, solution for injection/infusion

National version: 08/2024

Совместное введение 5-фторурацила и левофолината приводит к формированию стабильного трехкомпонентного комплекса, состоящего из тимидилатсинтетазы, 5-фтордеоксиуридинмонофосфата и 5,10-метилентетрагидрофолата. Это приводит к более интенсивному блоку тимидилатсинтетазы с усилением ингибирования синтеза ДНК, результатом которого является повышение цитотоксичности 5-фторурацила при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией.

5.2 Фармакокинетические свойства

Левофолинат натрия биоэквивалентен левофолинату кальция, также как и рацемической смеси фолината натрия в отношении уровней левофолината и его метаболита 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты в плазме крови после внутривенного введения одинаковых молярных количеств активного изомера.

Распределение

Связывание левофолината с белками плазмы составляет около 27%. Объем распределения составляет около 17.5 литров.

Биотрансформация

Активный изомер L-5-формилтетрагидрофолат быстро метаболизируется в печени в 5-метилтетрагидрофолат. Предполагается, что это превращение не связано с присутствием дигидрофолатредуктазы.

Элиминация

Около 20% внутривенной дозы левофолината выводится с мочой в неизмененном виде. Клиренс левофолината составляет около 205 мл/мин. После внутривенного введения период полувыведения левофолината и активного метаболита 5-метилтетрагидрофолата составляет 0.5 часа и 6.5 часа соответственно.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования токсичности сочетанного применения левофолината с 5-фторурацилом не проводились.

Дополнительная информация, которая имеет значение для врачей, назначающих левофолинат, но не включена в соответствующие разделы общей характеристики лекарственного препарата, отсутствует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Раствор натрия гидроксида 5 М (для регулирования pH)

Раствор кислоты хлороводородной 1 М (для регулирования pH)

Вода для инъекций

* Флакон заполнен азотом (для создания инертной атмосферы)

6.2 Несовместимость

Левофолинат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами за исключением тех, что указаны в разделе 4.2.

6.3 Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

После разведения в изотоническом растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0.9%) или растворе глюкозы 5% или смешивания с 5-фторурацилом (см. раздел 4.2): левофолинат физически и химически стабилен в течение 72 часов при хранении при температуре 20 – 25 °С. С микробиологической точки зрения разведенный препарат необходимо использовать незамедлительно. Если препарат не использован незамедлительно, медицинский персонал несет ответственность за условия и длительность хранения, которое обычно не

должно превышать 24 часа при хранении при температуре 2 – 8 °С, если только разведение не было проведено в стандартных асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре 2 – 8 °С.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 1 мл или 4 мл препарата в стеклянный флакон из бесцветного стекла, укупоренный бромбутиловой пробкой и обжатый алюминиевым колпачком с защитной крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при обращении с лекарственным препаратом и уничтожении неиспользованного лекарственного препарата или расходных материалов, оставшихся после применения лекарственного препарата или работы с ним

Только для однократного применения. Любое неизрасходованное количество лекарственного препарата и расходные материалы следует утилизировать в соответствии с требованиями, принятыми в лечебном учреждении.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ

Театерштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

Телефон: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

электронная почта: contact@medac.de

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Wedel pharma», г. Алматы, 050060, ул. Манаша Козыбаева 8, офис 54, телефон: +7 7273957026, эл.адрес: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№025441 (50 мг)

РК-ЛС-5№025439 (200 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.12.2021

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>