

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijām/ infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma satur 54,65 mg dinātrija levofolināta, kas ir ekvivalents 50 mg levofolīnskābes (Acidum levofolinicum).

Katrs 1 ml flakons satur 54,65 mg dinātrija levofolināta, kas ir ekvivalenti 50 mg levofolīnskābes.

Katrs 4 ml flakons satur 218,6 mg dinātrija levofolināta, kas ir ekvivalenti 200 mg levofolīnskābes.

Katrs 9 ml flakons satur 491,85 mg dinātrija levofolināta, kas ir ekvivalenti 450 mg levofolīnskābes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/ infūzijām

Mazliet iedzeltens, dzidrs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dinātrija levofolināts ir indicēts,

- lai samazinātu toksicitāti un neitralizētu folijskābes antagonistu, piemēram, metotreksāta darbību citotoksiskajā terapijā un pārdozēšanu pieaugušajiem un bērniem;
- kombinācijā ar 5-fluoruracilu citotoksiskā terapijā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Dinātrija levofolināts kombinācijā ar 5-fluoruracilu citotoksiskā terapijā.

Kombinēti lietot dinātrija levofolinātu un 5-fluoruracilu drīkst tikai ārsti, kuriem ir pieredze citotoksiskajā terapijā, kombinējot folinātus ar 5-fluoruracilu.

Ir izmantoti atšķirīgi režīmi un atšķirīgas devas, un nav pierādīts, ka noteikta deva ir optimāla. Turpmāk minētos režīmus pielietoja pieaugušajiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem, ārstējot progresējušu vai metastatisku kolorektālu vēzi. Šie režīmi ir doti kā piemēri.

Divu nedēļu režīms: 100 mg/m² levofolīnskābes (= 109,3 mg/m² dinātrija levofolināta) intravenoza infūzija divu stundu laikā, kam seko 400 mg/m² 5-fluoruracila bolus injekcija un 22 stundu 5-fluoruracila (600 mg/m²) infūzija divas dienas pēc kārtas ik pēc divām nedēļām 1. un 2. dienā.

Nedēļas režīms: 10 mg/m² levofolīnskābes (= 10,93 mg/m² dinātrija levofolināta) ar bolus intravenoza injekciju vai 100 līdz 250 mg/m² levofolīnskābes (= 109,3 mg/m² līdz 273,25 mg/m² dinātrija levofolināta) intravenoza infūzija 2 stundu laikā plus 500 mg/m² 5-fluoruracila kā intravenoza bolus injekcija dinātrija levofolināta infūzijas vidū vai beigās.

Mēneša režīms: 10 mg/m² levofolīnskābes (= 10,93 mg/m² dinātrija levofolināta) ar bolus intravenoza injekciju vai 100 līdz 250 mg/m² levofolīnskābes (= 109,3 mg/m² līdz 273,25 mg/m² dinātrija levofolināta) kā intravenoza infūzija 2 stundu laikā, kam uzreiz seko 425 vai 370 mg/m² 5-fluoruracila kā intravenoza bolus injekcija 5 secīgu dienu laikā.

Kombinētajai terapijai ar 5-fluoruracilu var būt nepieciešams izmainīt 5-fluoruracila devas, kā arī starplaiku bez ārstēšanas atkarībā no pacienta stāvokļa, klīniskās atbildes reakcijas un devu ierobežojošās toksicitātes, kā norādīts informācijā par 5-fluoruracilu. Nav nepieciešams samazināt dinātrija levofolināta devas.

Par atkārtoto ciklu skaitu lemj klīnicists.

Pediatriskā populācija

Dati par šo kombināciju lietošanu nav pieejami.

Dinātrija levofolināts kā glābējzāles metotreksāta terapijā

Tā kā dinātrija levofolināta glābējterapijas devas režīms ir lielā mērā atkarīgs no posoloģijas un vidējas un lielas metotreksāta devas ievadīšanas metodes, metotreksāta protokols nosaka dinātrija levofolināta glābējdevu režīmu. Tādēļ labāk ir atsaukties uz piemēroto vidējas vai lielas devas metotreksāta protokolu attiecībā uz posoloģiju un dinātrija levofolināta ievadīšanas metodi.

Turpmāk dotās vadlīnijas var noderēt ilustrācijai par režīmiem, kas pielietoti pieaugušajiem, vecāka gadagājuma pacientiem un bērniem.

Dinātrija levofolināta glābējterapija ir jāveic, ievadot parenterāli pacientiem ar malabsorbcijas sindromiem vai citiem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem, kad nevar nodrošināt enterālu absorbciju. Levofolīnskābes devas virs 12,5 – 25 mg būtu jāievada parenterāli dinātrija levofolināta piesātināmas enterālas absorbcijas dēļ.

Dinātrija levofolināta glābējterapija ir nepieciešama, kad metotreksātu dod devās, kas pārsniedz 500 mg/m² ķermeņa virsmas, un par to būtu jāpādomā, kad devas ir 100 mg – 500 mg/m² ķermeņa virsmas.

Dinātrija levofolināta glābējterapijas devas un ilgums ir galvenokārt atkarīgi no metotreksāta terapijas tipa un devām, no toksicitātes simptomu biežuma un individuālās ekskrēcijas spējas attiecībā uz metotreksātu. Pirmā levofolīnskābes deva, kā likums, ir 7,5 mg (3–6 mg/m²), ko ievada 12 - 24 stundas (ne vēlāk kā 24 stundas) pēc metotreksāta infūzijas sākuma. To pašu devu ievada katras 6 stundas 72 stundu perioda laikā. Pēc vairākām parenterālām devām var pāriet uz perorālu ārstēšanas formu.

Turklāt, ievadot dinātrija levofolinātu, ir svarīgi veikt pasākumus, lai nodrošinātu metotreksāta tūlītēju ekskrēciju.

Šie pasākumi ir:

- Urīna alkalizācija, lai urīna pH būtu virs 7,0 pirms metotreksāta infūzijas (lai palielinātu metotreksāta un tā metabolītu šķīdību).
- Urīna daudzuma uzturēšana 24 stundu laikā 1800 - 2000 ml/m² robežās, palielinot perorālo un intravenozo šķidrumu apjomus 2., 3. un 4. dienā pēc metotreksāta terapijas.
- Metotreksāta un kreatinīna koncentrāciju plazmā, kā arī urīnvielas slāpekļa daudzumu asinīs (*BUN*) vajadzētu noteikt 2., 3. un 4. dienā.

Šie mērījumi ir jāturpina, līdz metotreksāta līmenis plazmā ir zem 10⁻⁷ mol/l (0,1 μM).

Dažiem pacientiem novēro kavētu metotreksāta ekskrēciju. To var izraisīt akumulācija trešajā telpā (piemēram, ascīts vai pleiras izsvīdums), nieru mazspēja vai neadekvāta hidratācija. Šādos apstākļos būtu indicētas lielākas dinātrija levofolināta devas vai paildzināts ievadīšanas periods. Pacientiem, kuriem ir kavēta agrīnā metotreksāta izvadīšana, var attīstīties pārejoša nieru mazspēja.

Atlikušais metotreksāta līmenis būtu jāmēra četrdesmit astoņas stundas pēc metotreksāta infūzijas sākuma. Ja atlikušais metotreksāta līmenis ir > 0,5 μmol/l, tad nātrija levofolināta devas būtu jāpielāgo saskaņā ar šo tabulu:

Atlikušā metotreksāta līmenis asinīs 48 stundas pēc metotreksāta ievadīšanas sākuma:	Papildu levofolīnskābe, kas jāievada ik pēc 6 stundām 48 stundu laikā vai līdz brīdim, kad metotreksāta līmenis ir zem 0,05 μmol/l:
≥ 0,5 μmol/l	7,5 mg/m ²
≥ 1,0 μmol/l	50 mg/m ²
≥ 2,0 μmol/l	100 mg/m ²

Lietošanas veids

Dinātrija levofolinātu ievada intravenozi kā neatšķaidīta šķīduma injekciju vai infūziju pēc atšķaidīšanas. **Dinātrija levofolinātu nedrīkst ievadīt intratekāli.**

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām
Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Dinātrija levofolināts nav piemērots, lai ārstētu perniciozo anēmiju vai citu anēmiju sakarā ar B₁₂ vitamīna trūkumu. Kaut arī ir iespējamās hematoloģiskas remisijas, neiroloģiskās izpausmes turpina progresēt.

Dinātrija levofolināta kombinācija ar 5-fluoruracilu nav indicēta:

- esošo kontrindikāciju gadījumā pret 5-fluoruracilu,
- smagas caurejas gadījumā.

Dinātrija levofolināta terapiju kombinācijā ar 5-fluoruracilu nedrīkst uzsākt vai turpināt pacientiem, kuriem ir jebkura smaguma kuņģa-zarnu trakta toksicitātes simptomi, kamēr šie simptomi nav pilnībā likvidēti. Pacientiem ar caureju ir nepieciešama īpaša uzraudzība, kamēr caureja beidzas, jo ir iespējama strauja klīniska pasliktināšanās, kuras rezultātā var iestāties nāve (skatīt arī 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Par dinātrija levofolināta lietošanu kopā ar metotreksātu vai 5-fluoruracilu grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā skatīt 4.6. apakšpunktā un zāļu, kas satur metotreksātu un 5-fluoruracilu, aprakstus.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dinātrija levofolināts ir jāievada tikai intravenozi neatšķaidīts ar injekciju vai ar infūziju pēc atšķaidīšanas, un to nedrīkst ievadīt intratekāli.

Ir ziņojumi par nāves gadījumiem pēc metotreksāta intratekālas pārdozēšanas, ievadot folīnskābi intratekāli.

Vispārēja informācija

Dinātrija levofolinātu drīkst lietot kopā ar metotreksātu vai 5-fluoruracilu tikai pieredzējuša klīnicista uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža ķīmijterapijas līdzekļu lietošanā.

Ārstēšana ar dinātrija levofolinātu var maskēt perniciozo anēmiju un citas anēmijas, kas rodas no B₁₂ vitamīna trūkuma.

Daudzas citotoksiskas zāles, kas ir tiešie vai netiešie DNS sintēzes inhibitori (hidroksikarbamīds, citarabīns, merkaptopurīns, tioguanīns), rada makrocitozi. Šādu makrocitozi nevajadzētu ārstēt ar dinātrija levofolinātu.

Pacienti, kuri slimo ar epilepsiju

Pacientiem, kuri slimo ar epilepsiju un kurus ārstē ar fenobarbitālu, fenitoīnu, primidonu un sukcinimīdiem, pastāv krampju biežuma paaugstināšanās risks sakarā ar pretepilepsijas zāļu koncentrācijas pazemināšanos plazmā. Iesaka klīnisko uzraudzību, pēc iespējas plazmas koncentrācijas uzraudzību un nepieciešamības gadījumā pretepilepsijas zāļu devas pielāgošanu dinātrija levofolināta ievadīšanas laikā un pēc tās pārtraukšanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dinātrija levofolināts/5-fluoruracils

Kombinētā režīmā ar 5-fluoruracilu 5-fluoruracila toksicitātes profilu var palielināt vai nobīdīt ar dinātrija levofolinātu, īpaši vecāka gadagājuma vai novājinātiem pacientiem. Biežākās izpausmes, kas var ierobežot devu, ir leukopēnija, mukoziīts, stomatīts un/vai caureja. Lietojot dinātrija levofolinātu un 5-fluoruracilu kombinācijā, 5-fluoruracila deva ir vairāk jāsamazina toksicitātes gadījumos nekā to lietojot atsevišķi.

Biežāk novēro kuņģa–zarnu trakta toksicitāti, kas var būt smagāka vai pat apdraudēt dzīvību (jo īpaši stomatīts un caureja). Smagos gadījumos ārstēšana ir 5-fluoruracila un dinātrija levofolināta terapijas atcelšana, kā arī intravenoza atbalsta terapija.

Kombinētu 5-fluoruracila/dinātrija levofolināta terapiju nedrīkst uzsākt vai turpināt pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta toksicitātes simptomiem neatkarīgi no to smaguma, kamēr visi šie simptomi nav pilnībā izzuduši.

Tā kā caureja var būt kuņģa-zarnu trakta toksicitātes pazīme, pacienti ar caureju ir rūpīgi jāuzrauga līdz simptomu pilnīgai izzušanai, jo iespējama strauja klīniska pasliktināšanās, kuras rezultātā iestājas nāve. Ja attīstās caureja un/vai stomatīts, tad ir vēlama samazināt 5-fluoruracila devu līdz simptomu pilnīgai izzušanai. Uz šīm toksiskajām reakcijām īpaši ir disponēti vecāka gadagājuma pacienti un pacienti, kuri slimības dēļ ir fiziski vāji. Tādēļ ārstējot šos pacientus, ir jābūt īpaši uzmanīgam. Pacienti ir jāinstruē nekavējoties konsultēties ar ārstējošo ārstu, ja attīstās stomatīts (vājas vai mērenas čūlas) un/vai caureja (ūdeņaini izkārnījumi vai vēdera izeja) divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Īpaši uzmanīgi jāārstē vecāka gadagājuma vai novājināti pacienti, kuri iepriekš saņēmuši staru terapiju, jo šiem pacientiem var būt palielināts smagas toksicitātes risks. Šo pacientu ārstēšanu iesaka sākt ar samazinātām 5-fluoruracila devām.

Dinātrija levofolināts/metotreksāts

Klīniskās toksicitātes modificēšanai vai pārtraukšanai dinātrija levofolinātu nevajadzētu dot vienlaicīgi ar antineoplastisku folijskābes antagonistu (piemēram, metotreksātu), jo antagonista terapeitisko efektu var samazināt līdz nullei, izņemot gadījumu, kad folijskābes antagonistu pārdozē (skatīt turpmāk).

Par specifiskām detaļām, kā samazināt metotreksāta toksicitāti, skatīt metotreksāta zāļu aprakstu.

Nejauša folināta antagonista, piemēram, metotreksāta pārdozēšana ir jāārstē uzreiz kā neatliekamās medicīniskās palīdzības gadījums. Palielinoties laika intervālam starp metotreksāta ievadīšanu un dinātrija levofolināta glābšanu, samazinās dinātrija levofolināta efektivitāte, neitralizējot toksicitāti. Nosakot optimālo devu un ārstēšanas ilgumu ārstēšanai ar dinātrija levofolinātu, būtiski ir uzraudzīt metotreksāta koncentrāciju serumā. Kavētu metotreksāta ekskrēciju var izraisīt akumulācija trešajā telpā (piemēram, ascīts vai pleiras izsvīdums), nieru mazspēja, neadekvāta hidratācija vai nesteroidālu pretiekaisuma zāļu vai salicilātu ievadīšana. Šādos apstākļos var indicētas lielākas dinātrija levofolināta devas vai pagarināts ievadīšanas periods.

Dinātrija levofolināts neietekmē metotreksāta nehematoloģiskās toksicitātes, piemēram, nefrotoksicitāti, kas rodas no metotreksāta un/vai metabolīta izgulsnēšanās nierēs. Pacientiem, kuriem ir kavēta agrīna metotreksāta izvadīšana, var attīstīties pārejoša nieru mazspēja un visas toksicitātes saistībā ar metotreksātu (skatīt metotreksāta zāļu aprakstu). Iepriekšēja vai metotreksāta izraisīta nieru mazspēja ir potenciāli saistīta ar kavētu metotreksāta ekskrēciju, un šīs mazspējas dēļ var būt jāpalielina devas vai jāpaildzina dinātrija levofolināta lietošana.

Ir jāizvairās no pārmērīgām dinātrija levofolināta devām, jo tas var mazināt metotreksāta pretvēža aktivitāti, jo īpaši CNS audzēju gadījumos, kur dinātrija folināts uzkrājas pēc atkārtotiem kursiem.

Rezistence pret metotreksātu samazināta membrānas transporta rezultātā ietver arī rezistenci pret folijskābes neitralizējošo efektu, jo abām zālēm ir viena un tā pati transporta sistēma.

Novērojot novirzes analīzēs vai klīnisku toksicitāti, vienmēr jāapsver iespēja, ka pacients lieto citas zāles, kas mijiedarbojas ar metotreksātu (piemēram, zāles, kas var traucēt metotreksāta izvadīšanu vai saistās ar seruma albumīnu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dinātrija levofolināts ir folijskābes antagonistu, piemēram, metotreksāta antagonists. Pēc metotreksāta lietošanas dinātrija levofolināta pārdozēšana var novest pie metotreksāta terapijas efekta zuduma ("pārmērīgas glābšanas").

Ja dinātrija levofolinātu dod kopā ar folijskābes antagonistiem (piemēram, kotrimoksazolu, pirimetamīnu), tad folijskābes antagonista efektivitāte var tikt samazināta vai pilnībā neitralizēta.

Pierādīts, ka vienlaicīga dinātrija levofolināta un 5-fluoruracila lietošana pastiprina 5-fluoruracila efektivitāti un toksicitāti. Dodot 600 mg/m² 5-fluoruracilu (intravenozu bolus injekciju vienreiz nedēļā) kopā ar dinātrija levofolinātu, ir novērota caureja, kas apdraud dzīvību. Lietojot levofolinātu un 5-fluoruracilu kombinācijā, 5-fluoruracila deva ir jāsamazina vairāk nekā to lietojot atsevišķi (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Dinātrija levofolināts var mazināt pretepilepsijas zāļu iedarbību. Tas attiecas uz fenobarbitālu, primidonu, fenitoīnu un sukcinimīdiem. Dinātrija levofolināts var palielināt krampju biežumu (var novērot fermentu induktoru pretkrampju zāļu līmeņa samazināšanos plazmā, jo, tā kā folināti ir viens no kofaktoriem, palielinās aknu metabolisms) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav adekvātu un kontrolētu klīnisku pētījumu par sievietēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu. Tāpat ar dinātrija levofolinātu nav veikti formāli pētījumi par dzīvnieku reproduktīvo toksicitāti. Nav norādījumu, ka folīnskābei būtu kaitīga iedarbība, ievadot grūtniecības laikā. Grūtniecības laikā metotreksātu vajadzētu ievadīt tikai pie stingrām indikācijām, kur ieguvums mātei no zālēm atsvērtu iespējamos riskus auglim. Ja ārstēšana ar metotreksātu vai citiem folinātu antagonistiem notiek, kaut arī paciente ir grūtniece, tad nav ierobežojumu attiecībā uz dinātrija levofolināta lietošanu, lai samazinātu toksicitāti vai neitralizētu metotreksāta iedarbību.

Grūtniecības un barošanas ar krūti laikā parasti 5-fluoruracila lietošana ir kontrindicēta. Tas attiecas arī uz dinātrija levofolināta lietošanu kombinācijā ar 5-fluoruracilu.

Lūdzu, izlasiet arī zāļu aprakstus par zālēm, kas satur metotreksātu, citus folinātu antagonistus un 5-fluoruracilu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dinātrija levofolināts izdalās cilvēka pienā. Dinātrija levofolinātu vienu pašu var lietot barošanas ar krūti laikā, ja to uzskata par nepieciešamu atbilstoši terapeitiskajām indikācijām. Tomēr metotreksāts vai 5-fluoruracils izdalās cilvēka pienā, un abu aktīvo vielu lietošana ir kontrindicēta barošanas ar krūti laikā. Pirms šādas ārstēšanas uzsākšanas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pieejama informācija par tikai folīnskābes ietekmi uz fertilitāti un vispārējo reproduktīvo veiktspēju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dinātrija levofolināts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienta vispārējais stāvoklis, domājams, ir svarīgāks nekā šo zāļu radītie efekti.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Biežums

- Ļoti bieži ($\geq 1/10$)
- Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
- Reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$)
- Ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Visas terapeitiskās indikācijas

Imūnās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti reti</u> Alerģiskas, arī pseidoanafilaktiskas/anafilaktiskas reakcijas un nātrene
Psihiskie traucējumi	<u>Reti</u> Bezmiegs, uzbudinājums un nomākts garastāvoklis pēc lielām devām
Nervu sistēmas traucējumi	<u>Reti</u> Biežākas krampju lēkmes epileptiķiem (skatīt arī 4.5. apakšpunktu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Reti</u> Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi pēc lielām devām
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Retāk</u> Pēc dinātrija levofolināta injekciju šķīduma ievadīšanas ir novērots drudzis

Kombinēta terapija ar 5-fluoruracilu

Parasti drošības profils ir atkarīgs no piemērotā 5-fluoruracila režīma, jo pastiprinās 5-fluoruracila inducētās toksicitātes.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Kaulu smadzeņu mazspēja, iekļaujot letālus gadījumus
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<u>Nav zināmi</u> Hiperamonēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	<u>Bieži</u> <u>Plaukstu-pēdu eritrodizestēzija</u>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Ļoti bieži</u> Gļotādas iekaisums, ieskaitot stomatītu un heilītu. Gļotādas iekaisums izraisījis letālus gadījumus.

Mēneša režīms:

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Vemšana un slikta dūša
-------------------------------	---

Citas 5-fluoruracila izraisītas toksicitātes (piemēram, neirotoksicitāte) nepastiprinās.

Nedēļas režīms:

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<u>Ļoti bieži</u> Caureja ar augstas pakāpes toksicitāti un dehidratācija, kuras rezultāta pacientu nogādā stacionārā un pat iestājas nāve
-------------------------------	---

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003. Tālr.: +371 67078400. Fakss: +371 67078428.. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Nav ziņots par komplikācijām pacientiem, kuri saņēmuši daudz lielāku dinātrija levofolināta devu par rekomendēto devu.

Nav specifiska antidota.

Lietojot metotreksātu, dinātrija levofolināta pārdozēšana var novest pie metotreksāta efektivitātes samazināšanās ("pārmērīgas glābējterapijas")

Ja ir notikusi 5-fluoruracila un dinātrija levofolināta kombinācijas pārdozēšana, tad ir jāseko instrukcijām par 5-fluoruracila pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Detoksicējoši aģenti antineoplastiskai ārstēšanai, ATĶ kods: V 03 AF

Darbības mehānisms

Folīnskābe ir tetrahidrofolijskābes formilatavasīnājums, t. i., folijskābes aktīvā forma. Levofolīnskābe ir bioloģiski aktīvs racēmiskās folīnskābes *L*-izomērs. Tas ir iesaistīts dažādos metaboliskos procesos, piemēram, purīna sintēzē, pirimidīna nukleotīdu sintēzē un aminoskābju metabolismā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Bioķīmiskais pamatojums dinātrija levofolināta glābējterapijai metotreksāta lietošanā

Levofolīnskābi bieži lieto, lai samazinātu toksicitāti un neitralizētu folātu antagonistu, piemēram, metotreksāta darbību. Levofolīnskābe un folātu antagonisti izmanto vienu un to pašu membrānas transporta nesēju un konkurē transportam šūnās, stimulējot folātu antagonistu noplūdi.

Levofolīnskābe arī aizsargā šūnas no folātu antagonista iedarbības, papildinot samazināto folātu apjomu. Levofolīnskābe nav jāreducē ar fermentu dihidrofolātreduktāzi. Tā kalpo kā iepriekš reducēts H4 folātu avots. Tādēļ tā var apiet dihidrofolātreduktāzes bloķēšanu ar folātu antagonistiem un būt par avotu dažādām folijskābes koenzīmu formām.

Bioķīmiskais pamatojums dinātrija levofolināta kombinācijai ar 5-fluoruracilu:

5-fluoruracils var inhibēt DNS sintēzi, piesaistoties pie fermenta timidilātsintetāzes. Dinātrija levofolināta kombinācijas ar 5-fluoruracilu rezultātā veidojas stabils trīskomponentu komplekss, kas sastāv no timidilātsintetāzes, 5-fluordezoksiridīnmonofosfāta un 5,10-metilēntetrahidrofolināta. Rezultātā notiek paplašināta timidilātsintetāzes blokāde ar pastiprinātu DNS biosintēzes inhibīciju, kuras rezultātā palielinās citotoksicitāte, salīdzinot ar 5-fluoruracila monoterapiju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dinātrija levofolināts ir bioekvivalents kalcija levofolinātam, kā arī racemāta dinātrija folināta bioekvivalents attiecībā uz levofolīnskābes un galvenā, aktīvā metabolīta, 5-metiltetrahidrofolijskābes koncentrācijām plazmā pēc aktīvā izomēra tās pašas molārās devas intravenozas ievadīšanas.

Izkliede

Levofolīnskābes piesaiste pie proteīniem ir apmēram 27 %. Izkliedes tilpums ir apmēram 17,5 litri.

Biotransformācija

Levofolīnskābe aktīvā izomēra formā (*L*-5-formiltetrahidrofolijskābe) aknās ātri metabolizējas par 5-metiltetrahidrofolijskābi. Pieņem, ka šī pārveide nav saistīta ar dihidrofolātreduktāzes klātbūtni.

Eliminācija

Apmēram 20 % no intravenozās devas izdalās ar urīnu kā neizmainīta levofolīnskābe. Levofolīnskābes klīrenss ir apmēram 205 ml/min. Pēc intravenozas ievadīšanas levofolīnskābes un aktīvā metabolīta, 5-metiltetrahidrofolijskābes pussabrukšanas laiks ir attiecīgi 0,5 un 6,5 stundas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti toksicitātes testi par kombinētu lietošanu kopā ar 5-fluoruracilu.

Nav sīkākas informācijas, kas svarīga zāļu nozīmētājam un nav jau iekļauta citās svarīgās zāļu apraksta sadaļās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroksīds (pH regulēšanai)

Sālsskābe (pH regulēšanai)

Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pēc sajaukšanas ar 5-fluoruracilu vai atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu (skatīt 6.6. sadaļu).

Gatavā šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 72 stundas temperatūrā 20 °C - 5 °C.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles būtu jāizlieto nekavējoties. Ja zāles uzreiz neizlieto, par gatavā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms izlietošanas atbild lietotājs, un šis laiks normāli nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2 °C - 8 °C, ja vien atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsaina I tipa stikla flakoni ar brombutilgumijas aizbāžņiem un noņemamiem alumīnija vāciņiem.

Iepakojuma lielumi: flakoni ar 1 ml, 4 ml un 9 ml šķīduma injekcijām/ infūzijām 1 vai 5 flakonu iepakojumos. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Levofolic ievada intravenozi kā neatšķaidīta šķīduma injekciju vai infūziju pēc atšķaidīšanas.

Šķīduma sagatavošana infūzijai jāveic aseptiskos apstākļos. Šķīdumu injekcijām/ infūzijām var atšķaidīt ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu vai 5 % glikozes šķīdumu.

Levofolic ir saderīga ar 5-fluoruracilu.

Lietojami ir tikai dzidri šķīdumi bez redzamām daļiņām.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

08-0068

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008.gada 31.marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013.gada 6.marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2020