

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml tirpalo yra 54,65 mg dinatrio levofolinato, tai atitinka 50 mg levofolino rūgšties.

Viename 1 ml flakone yra 54,65 mg dinatrio levofolinato, tai atitinka 50 mg levofolino rūgšties.

Viename 4 ml flakone yra 218,6 mg dinatrio levofolinato, tai atitinka 200 mg levofolino rūgšties.

Viename 9 ml flakone yra 491,85 mg dinatrio levofolinato, tai atitinka 450 mg levofolino rūgšties..

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas

Gelsvas, skaidrus tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dinatrio levofolinatas yra skiriamas:

- mažinti toksinį poveikį ir neutralizuoti folio rūgšties antagonistų, pvz., metotreksato, veikimą citotoksinės terapijos metu ir perdozavimo atveju suaugusiems ir vaikams;
- kartu su 5-fluorouracilu citotoksinės terapijos metu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dinatrio levofolinatas kartu su 5-fluorouracilu citotoksinės terapijos metu

Kombinuotą gydymą dinatrio levofolinatu ir fluorouracilu skiria gydytojai, turintys patirties gydant folinatų ir 5-fluorouracilo deriniu citotoksinės terapijos metu.

Naudojami skirtingi režimai ir skirtingos dozės; nė viena dozė nebuvo patvirtinta kaip optimaliausia. Šie režimai buvo naudojami suaugusiems ir vyresnio amžiaus pacientams gydant progresavusį ar metastazavusį kolorektalinį vėžį ir čia pateikiami kaip pavyzdžiai.

Režimas du kartus per mėnesį: 100 mg/m² levofolino rūgšties (= 109,3 mg/m² dinatrio levofolinato) infuzija į veną per dvi valandas, po to 400 mg/m² 5-fluorouracilo smūginė dozė (*bolus*) ir 5-fluorouracilo (600 mg/m²) 22 valandų infuzija dvi iš eilė einančias paras, kas 2 savaites 1 ir 2 paromis.

Režimas kas savaitę: 10 mg/m² levofolino rūgšties (= 10,93 mg/m² dinatrio levofolinato) *bolus* injekcija į veną arba 100-250 mg/m² levofolino rūgšties (= 109,3 mg/m² – 273,25 mg/m² dinatrio levofolinato) infuzija į veną per 2 valandų periodą plius 500 mg/m² 5-fluorouracilo *bolus* injekcija į veną dinatrio levofolinato infuzijos viduryje arba pabaigoje.

Režimas kas mėnesį: 10 mg/m² levofolino rūgšties (= 10,93 mg/m² dinatrio levofolinato) *bolus* injekcija į veną arba 100-250 mg/m² levofolino rūgšties (= 109,3 mg/m² – 273,25 mg/m² dinatrio levofolinato) infuzija į veną per 2 valandų periodą po to iš karto skiriant 425 arba 370 mg/m² 5-fluorouracilo *bolus* injekciją į veną per 5 iš eilės einančias paras.

Kombinuoto gydymo su 5-fluorouracilu metu jo dozės keitimas ir intervalų be gydymo keitimas gali būti reikalingas, priklausomai nuo paciento būklės, klinikinio atsako ir dozę apribojančio toksinio poveikio, kaip nurodyta 5-fluorouracilo preparato informacijoje. Dinatrio levofolinato dozės sumažinimas nereikalingas.

Pasikartojančių ciklų skaičių nustato gydytojas.

Vaikų populiacija

Duomenų apie šių kombinacijų vartojimą nėra.

Pagalbinis gydymas dinatrio levofolinatu metotreksato terapijos metu

Kadangi dinatrio levofolinato kaip priešnuodžio dozės režimas labai priklauso nuo vidutinės ar didelės dozės metotreksato dozavimo ir vartojimo metodo, metotreksato protokole bus nurodytas reikalingas dinatrio levofolinato dozės režimas. Todėl dėl dinatrio levofolinato dozavimo ir vartojimo metodo geriausia žiūrėti vidutinės ar didelės dozės metotreksato protokole.

Toliau pateiktos gairės gali būti suaugusiesiems, senyviems asmenims ir vaikams skiriamo dozavimo pavyzdys:

Dinatrio levofolinatas kaip priešnuodis turi būti skiriamas parenteraliai pacientams su malabsorbcijos sindromais ar kitais virškinimo trakto sutrikimais, kai rezorbcija iš žarnyno nėra užtikrinama. Dėl dinatrio levofolinato įsotinamos enterinės rezorbcijos parenteraliai turi būti skiriamos 12,5-25 mg levofolino rūgšties dozės.

Dinatrio levofolinatas kaip priešnuodis yra būtinas, kai metotreksatas skiriamas dozėmis, viršijančiomis 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto ir turi būti sprendžiama dėl jo skyrimo, kai metotreksato dozės yra 100 mg – 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto.

Dinatrio levofolinato kaip priešnuodžio dozės ir skyrimo trukmė priklauso nuo metotreksato terapijos tipo ir dozės, toksinio poveikio simptomų atsiradimo ir metotreksato išskyrimo individualaus gebėjimo. Kaip taisyklė, pirmoji levofolino rūgšties dozė yra 7,5 mg (3-6 mg/m²), ją skiriant praėjus 12-24 valandoms (vėliausiai po 24 valandų) po metotreksato infuzijos. Ta pati dozė yra skiriama kas 6 valandas per visą 72 valandų laikotarpį. Po kelių parenterinių dozių gydymą galima pakeisti į per burną vartojamą vaisto formą.

Greta dinatrio levofolinato skyrimo, svarbu imtis priemonių, užtikrinančių greitą metotreksato ekskreciją.

Šios priemonės yra:

a) Šlapimo šarminimas, kad šlapimo pH būtų didesnis nei 7,0 prieš metotreksato infuziją (taip gerinant metotreksato ir jo metabolitų tirpumą).

b) Palaikyti šlapimo išskyrimą 1 800-2 000 cm³/m²/24 valandas, didinant išgeriamų skysčių arba skiriamų į veną kiekį 2, 3 ir 4 parą po gydymo metotreksatu.

c) Metotreksato plazmos koncentracija, BUN (šlapalo azoto kiekis kraujyje) ir kreatininas turi būti tiriami 2, 3 ir 4 parą.

Šios priemonės turi būti tęsiamos, kol metotreksato kiekis plazmoje bus mažiau nei 10⁻⁷ mol (0,1 μM).

Kai kuriems pacientams gali būti stebima lėtesnė metotreksato ekskrecija. Taip gali būti dėl kaupimosi trečiojoje ertmėje (pavyzdžiui, esant ascitui arba skysčiui pleuros ertmėje), esant inkstų nepakankamumui ar nepakankamam skysčių skyrimui. Tokioms aplinkybėms dinatrio levofolinato dozės turėtų būti skiriamos didesnės arba ilgesnį laiką. Pacientams, kuriems pasireiškia lėtesnė ankstyva metotreksato eliminacija, gali išsivystyti grįžtamas inkstų nepakankamumas.

Praėjus 48 valandoms po metotreksato infuzijos, reikia iširti likusią metotreksato koncentraciją. Jei likusi metotreksato koncentracija yra $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, dinatrio levofolinato dozę reikia koreguoti pagal šią lentelę:

Likusi metotreksato koncentracija kraujyje po 48 valandų po metotreksato skyrimo pradžios	Papildomas levofolino rūgšties kiekis, kurį reikia skirti kas 6 valandas 48 valandų laikotarpyje arba kol metotreksato koncentracija taps mažiau nei $0,05 \mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	$7,5 \text{ mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	50 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2

Vartojimo metodas

Dinatrio levofolinatas leidžiamas į veną, neskiestas injekcijos būdu, arba praskiedus infuzijos būdu.

Dinatrio levofolinato negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Dinatrio levofolinatas netinkamas piktybinės anemijos arba kitų dėl vitamino B₁₂ stokos pasireiškiančių anemijos formų gydymui. Nors galima pasiekti hematologinę remisiją, tačiau neurologiniai simptomai progresuoja toliau.

Dinatrio levofolinato kartu su 5-fluorouracilu negalima skirti esant:

- kontraindikacijoms 5-fluorouracilui;
- sunkiam viduriavimui.

Dinatrio levofolinato gydymo kartu su 5-fluorouracilu negalima pradėti ar tęsti pacientams, kuriems yra bet kokio sunkumo toksinio poveikio virškinimo traktui simptomų, kol simptomai visiškai išnyks. Viduriuojančius pacientus reikia ypatingai stebėti, kol viduriavimas išnyks, nes gali pasireikšti greitas klinikinės būklės blogėjimas iki mirties (taip pat žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dėl dinatrio levofolinato vartojimo su metotreksatu arba 5-fluorouracilu nėštumo ir žindymo metu žr. 4.6 skyrių ir metotreksato bei 5-fluorouracilo preparato charakteristikų santraukas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dinatrio levofolinatą galima leisti tik į veną, neskiestą injekcijos būdu, arba praskiedus infuzijos būdu. Jo negalima leisti į povoratinklinę ertmę.

Buvo pranešta apie mirties atvejį folino rūgštį suleidus į povoratinklinę ertmę po metotreksato perdozavimo į povoratinklinę ertmę.

Bendrieji

Dinatrio levofolinatą galima skirti kartu su metotreksatu arba 5-fluorouracilu tik atidžiai prižiūrint gydytojui, turinčiam klinikinės patirties skiriant chemoterapinius preparatus.

Gydymas dinatrio levofolinatu gali maskuoti piktybinę anemiją ir kitas anemijas dėl vitamino B₁₂ trūkumo.

Dauguma citotoksinių vaistinių preparatų – tiesioginių ar netiesioginių DNR sintezės slopintojų – sąlygoja makrocitozę (hidroksikarbamidas, citarabinas, merkaptopurinas, tioguaninas). Tokios makrocitozės negalima gydyti dinatrio levofolinatu.

Epilepsija sergantys pacientai

Epilepsija sergantiems pacientams, gydomiems fenobarbitaliu, fenitoinu, primidonu ir sukcinimidais, yra traukulių dažnio padidėjimo rizika dėl antiepilepsinių vaistinių preparatų koncentracijos kraujyje plazmoje sumažėjimo. Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, galbūt plazmos koncentracijos stebėjimas ir, jei reikalinga, antiepilepsinių vaistinių preparatų dozės koregavimas dinatrio levofolinato skyrimo metu ir pabaigus skyrimą (žr. 4.5 skyrių).

Dinatrio levofolinatas / 5-fluorouracilas

Gydant kartu su 5-fluorouracilu, toksinis 5-fluorouracilo poveikis gali sustiprėti arba pakisti dėl dinatrio levofolinato, ypač senyviems arba silpniems pacientams. Dažniausi, nuo dozės priklausomi pasireišimo simptomai yra leukopenija, mukozitas, stomatitas ir (arba) viduriavimas. Kai dinatrio levofolinatas ir 5-fluorouracilas yra vartojami kartu, pasireiškus toksiniam poveikiui, 5-fluorouracilo dozė turi būti sumažinama labiau nei tuomet, kai 5-fluorouracilas skiriamas vienas.

Toksinis poveikis virškinimo traktui yra stebimas dažniau ir gali būti sunkesnis arba net pavojingas gyvybei (ypatingai stomatitas ir viduriavimas). Sunkiais atvejais gydymą 5-fluorouracilu ir dinatrio levofolinatu reikia nutraukti ir skirti palaikomąjį gydymą preparatais į veną.

Kombinuoto gydymo 5-fluorouracilu/dinatrio levofolinatu negalima pradėti ar tęsti pacientams, turintiems toksinio poveikio virškinimo traktui simptomų, nepriklausomai nuo jų sunkumo, kol visi šie simptomai visiškai pranyks.

Kadangi viduriavimas gali būti toksinio poveikio virškinimo traktui simptomu, viduriuojančius pacientus reikia atidžiai stebėti, kol simptomai visiškai pranyks, nes gali atsirasti greitas klinikinis būklės blogėjimas iki mirties. Jei pasireiškia viduriavimas ir (arba) stomatitas, patariama sumažinti 5-fluorouracilo dozę, kol simptomai visiškai išnyks. Šis toksinis poveikis gali pasireikšti ypatingai senyviems ir silpnos fizinės būklės pacientams. Todėl, gydant šiuos pacientus, reikia imtis ypatingos priežiūros.

Pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis į savo gydantį gydytoją, jei pasireiškia stomatitas (lengvos ar vidutinio sunkumo opos) ir (arba) viduriavimas (vandeningos išmatos) du kartus per dieną (žr. 4.2 skyrių).

Ypatingai atsargiai reikia gydyti senyvus ir silpnus pacientus arba pacientus, kuriems buvo taikoma pirminė radioterapija, nes šiems pacientams gali būti padidėjusi sunkaus toksinio poveikio rizika; šiems pacientams rekomenduojama pradėti gydymą nuo mažesnės 5-fluorouracilo dozės.

Dinatrio levofolinatas/ metotreksatas

Dinatrio levofolinato negalima skirti kartu su antineoplastiniais folio rūgšties antagonistais (pvz., metotreksatu), norint pakeisti arba nutraukti klinikinį toksinį poveikį, nes gali išnykti antagonistų terapinis poveikis, išskyrus folio rūgšties antagonistų perdozavimo atvejus (žr. žemiau).

Specifinės informacijos apie metotreksato toksinio poveikio sumažinimą žiūrėkite metotreksato preparato charakteristikų santraukoje.

Atsitiktinių tokių folatų antagonistų, kaip metotreksatas, perdozavimą reikia nedelsiant gydyti ir taikyti neatidėliotiną pagalbą. Didėjant laiko intervalui tarp metotreksato pavartojimo ir dinatrio levofolinato kaip priešnuodžio skyrimo, dinatrio levofolinato efektyvumas toksinio poveikio slopinimui silpnėja. Būtina stebėti metotreksato koncentraciją kraujyje norint parinkti optimalią gydymo dinatrio

levofolinatu dozę ir gydymo trukmę. Sulėtėjusi metotreksato ekskrecija gali pasireikšti dėl skysčių kaupimosi trečiosiose ertmėse (t.y. ascitas, skystis pleuros ertmėje), inkstų nepakankamumo, nepakankamos hidratacijos arba vartojant nesteroidinius priešuždegiminius vaistus ar salicilatus. Tokiu atveju gali tekti skirti didesnes dinatrio levofolinato dozes arba vartoti jas ilgesnį laiką.

Dinatrio levofolinatas neturi poveikio nehematologiniam metotreksato toksiniam poveikiui, tokiam kaip nefrotoksinis poveikis, pasireiškiantis dėl metotreksato ir (arba) jo metabolitų precipitacijos inkstuose. Pacientams, kuriems pasireiškė ankstyvo metotreksato šalinimo užtrukimas, gali išsivystyti grįžtamas inkstų nepakankamumas ir visi toksiniai poveikiai, susiję su metotreksatu (žr. metotreksato preparato charakteristikų santrauką). Jau esant inkstų nepakankamumui arba jei jis yra indukuotas metotreksato, metotreksato išskyrimas gali sulėtėti ir gali reikėti didesnių dozių arba ilgesnio dinatrio levofolinato vartojimo.

Reikia vengti per didelių dinatrio levofolinato dozių, nes tai gali slopinti antinavikinį metotreksato poveikį, ypačiai esant CNS navikams, kur dinatrio folinas kaupiasi po pakartotinių dozių.

Rezistentiškumas metotreksatui dėl sumažėjusio transporto per membraną, taip pat yra ir folino rūgščiai kaip priešnuodžiui, nes abu vaistiniai preparatai naudojami ta pačia transporto sistema.

Kai stebimi pakitę laboratoriniai tyrimai arba pasireiškia klinikinis toksinis poveikis, visuomet reikia įvertinti galimybę, kad pacientai gali vartoti kitus vaistinius preparatus, kurie sąveikauja su metotreksatu (pvz., vaistiniai preparatai, veikiantys metotreksato išskyrimą arba surišimą su serumo albuminu).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dinatrio levofolinatas yra priešnuodis folio rūgšties antagonistams, pvz., metotreksatui. Po metotreksato vartojimo perdozavus dinatrio levofolinato, gali būti panaikintas metotreksato gydantis poveikis („priešnuodžio poveikio viršijimas“).

Kai dinatrio levofolinatas skiriamas kartu su folio rūgšties antagonistu (pvz., kotrimoksazoliu, pirimetaminu), folio rūgšties antagonisto veiksmingumas gali sumažėti arba visiškai išnykti.

Nustatyta, kad kartu vartojant dinatrio levofolinatą ir 5-fluorouracilą, sustiprėja 5-fluorouracilo veiksmingumas ir toksinis poveikis. Gyvybei pavojingas viduriavimas buvo stebėtas skyrus 600 mg/m² 5-fluorouracilo (*bolus* į veną kas savaitę) kartu su dinatrio levofolinatu. Kai dinatrio levofolinatas ir 5-fluorouracilas vartojami kartu, 5-fluorouracilo dozę reikia sumažinti labiau nei tuomet, kai 5-fluorouracilas skiriamas vienas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Dinatrio levofolinatas gali slopinti priešepilepsinių preparatų poveikį: fenobarbitalio, primidono, fenitoino ir sukcinimidų, ir gali didinti traukulių dažnį (gali būti stebimas sumažėjęs prieštraukulinių vaistinių preparatų fermentinių induktorių kiekis, kadangi didėja kepenų metabolizmas, nes folatai yra vieni iš kofaktorių) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pakankamų ir gerai kontroliuojamų klinikinių tyrimų su nėščiomis ar žindančiomis moterimis atlikta nebuvo. Nebuvo atlikta jokių specialių toksinio poveikio reprodukcinei sistemai dinatrio levofolinato tyrimų su gyvūnais. Nėra jokių duomenų, kad folino rūgštis turi pavojingą poveikį, jei skiriama nėštumo metu. Nėštumo metu metotreksatas gali būti skiriamas tik esant griežtomis indikacijoms, kai vaistinio preparato poveikio nauda moteriai yra didesnė už galimą riziką vaisiui. Jei nepaisant nėštumo reikia taikyti gydymą metotreksatu ar kitais folatų antagonistais, nėra jokių dinatrio levofolinato vartojimo apribojimų mažinant toksinį arba neutralizuojantį poveikį.

5-fluorouracilo negalima vartoti nėštumo ir žindymo metu, tai taip pat taikoma kombinuotam dinatrio levofolinato vartojimui su 5-fluorouracilu.

Taip pat žr. metotreksato, kitų folatų antagonistų ir 5-fluorouracilo sudėtyje turinčių preparatų charakteristikų santraukas.

Žindymas

Nėra žinoma, ar dinatrio levofolinatas yra išskiriamas į gydomų moterų pieną. Dinatrio levofolinatas vienas gali būti naudojamas žindymo metu, jei tai yra būtina pagal terapines indikacijas.

Tačiau metotreksatas arba 5-fluorouracilas išsiskiria į gydomų moterų pieną, ir abiejų veikliųjų medžiagų negalima vartoti žindymo metu. Prieš pradėdant tokį gydymą, žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie atskirai vartojamos folinės rūgšties poveikį vaisingumui ir bendrai reprodukcijai nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dinatrio levofolinatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Bendra paciento būklė bus reikšmingesnė už bet kokius šio vaistinio preparato sukeltus poveikius.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniai

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)
- Reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)
- Labai reti ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Visos terapinės indikacijos

Imuninės sistemos sutrikimai	<u>Labai reti</u> Alerginės reakcijos, tame tarpe anafilaktoidinės / anafilaksinės reakcijos ir dilgėlinė
Psichikos sutrikimai	<u>Reti</u> Nemiga, sujaudinimas ir depresija po didelių dozių
Nervų sistemos sutrikimai	<u>Reti</u> Epilepsijos priepuolių dažnio padidėjimas (taip pat žr. 4.5 skyrių)
Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Reti</u> Virškinimo trakto sutrikimai po didelių dozių
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Nedažni</u> Po dinatrio levofolinato kaip injekcinio tirpalo vartojimo buvo stebėtas karščiavimas

Kombinuotas gydymas su 5-fluorouracilu

Bendrai saugumo profilis taikomam 5-fluorouracilo režimui priklauso nuo 5-fluorouracilo indukuoto toksinio poveikio padidėjimo.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<u>Labai dažni</u> Kaulų čiulpų nepakankamumas, įskaitant mirties atvejus
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<u>Dažnis nežinomas</u> Hiperamonemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<u>Dažni</u> <u>Delnų ir padų eritrodizesteziya</u>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<u>Labai dažni</u> Mukozitas, įskaitant stomatitą ir cheilitą. Buvo mirties nuo mukozito atvejų.

Režimas kas mėnesį

Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažni</u> Vėmimas ir pykinimas
------------------------------	--

Nėra kitų 5-fluorouracilo indukuotų toksinių poveikių sustiprinimo (pvz., neurotoksinio poveikio).

Režimas kas savaitę

Virškinimo trakto sutrikimai	<u>Labai dažni</u> Viduriavimas su didesnio laipsnio toksiniais poveikiais, dehidracija, reikalaujanti hospitalizacijos ir net mirtis
------------------------------	--

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtą po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Nėra paminėta jokių pasekmių pacientams, kurie gavo daug didesnes dinatrio levofolinato dozes už rekomenduojamą.

Nėra specifinio priešnuodžio.

Vartojant kartu su metotreksatu dinatrio levofolinato perdozavimas gali sąlygoti metotreksato efektyvumo sumažėjimą („priešnuodžio poveikio viršijimas“).

Esant 5-fluorouracilo ir dinatrio levofolinato kombinacijos perdozavimui, turi būti vadovaujama 5-fluorouracilo perdozavimo instrukcijomis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Detoksikuojantys preparatai vartojami gydant antinavikiniais vaistais, ATC kodas – V 03 AF10.

Veikimo mechanizmas

Folino rūgštis yra tetrahidrofolio rūgšties skruzdžių rūgšties darinys, t.y. folio rūgšties veiklioji forma. Levofolino rūgštis yra biologiškai veiklus raceminės folino rūgšties l-izomeras. Jis dalyvauja įvairiuose metaboliniuose procesuose, tame tarpe purinų sintezėje, pirimidino nukleotidų sintezėje ir amino rūgščių metabolizme.

Farmakodinaminis poveikis

Biocheminis pagalbinio gydymo dinatrio levofolinatu, taikant metotreksato terapiją, pagrindimas
Levofolino rūgštis dažnai naudojama mažinant tokių folatų antagonistų kaip metotreksatas toksinį ir neutralizuojant poveikį. Levofolino rūgštis ir folatų antagonistai naudojami tuo pačiu membraninio transporto nešėju ir konkuruoja dėl pateikimo į ląsteles, stimuliuoja folatų antagonistų pašalinimą. Ji taip pat apsaugo ląsteles nuo folatų antagonistų poveikio papildant sumažėjusių folatų kiekį. Levofolino rūgščiai nereikalinga redukcija, kurioje dalyvauja fermentas dihidrofolatreduktazė. Taip pat ji tarnauja kaip H4 folatų šaltinis; ji gali apeiti folatų antagonistų blokadą su dihidrofolatreduktaze ir būti šaltiniu įvairioms folio rūgšties kofermento formoms.

Biocheminis dinatrio levofolinato su 5-fluorouracilu kombinacijos pagrindimas:

5-fluorouracilas gali slopinti DNR sintezę susijungdamas su fermentu timidilatsintetaze. Dinatrio levofolinato kombinacija su fluorouracilu sąlygoja stabilų trigubą kompleksą, sudarytą iš timidilatsintetazės, 5-fluorodezoksiuridinmonofosfato ir 5,10-metilentetrahidrofolato. Tai sąlygoja pailgintą timidilatsintetazės blokadą su prailgintu DNR biosintezės slopinimu, kas lemia didesnę citotoksinę poveikį lyginant su 5-fluorouracilo monoterapija.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dinatrio levofolinatas yra bioekvivalentiškas kalcio levofolinatui bei racematui dinatrio folinatui, atsižvelgiant į levofolino rūgšties ir pagrindinio veiklaus metabolito 5-metiltetrahidrofolio rūgšties plazmos koncentracijas po skyrimo į veną tomis pačiomis aktyvaus izomero molinėmis dozėmis.

Pasiskirstymas

Levofolino rūgšties surišimas su baltymais yra apie 27 %. Pasiskirstymo tūris yra apie 17,5 litro.

Biotransformacija

Aktyvi izomerinė forma levofolino rūgštis (1-5-formiltetrahidrofolio rūgštis) yra greitai metabolizuojama iki 5-metiltetrahidrofolio rūgšties kepenyse. Yra nustatyta, kad šis virsmas nėra susijęs su dihidrofolatreduktazės buvimu.

Eliminacija

Apie 20 % dozės į veną yra pašalinama nepakitusios levofolino rūgšties forma su šlapimu. Levofolino rūgšties klirensas yra apie 205 ml/min. Po skyrimo į veną, levofolino rūgšties ir veiklaus metabolito 5-metiltetrahidrofolio rūgšties pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai 0,5 ir 6,5 valandos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kombinuoto vartojimo su 5-fluorouracilu toksinio poveikio tyrimai nebuvo atlikti. Nėra jokios papildomos informacijos, svarbios vaistą skiriančiam asmeniui, kuri nebūtų pateikta atitinkamuose šio preparato charakteristikų santraukos skyriuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio hidroksidas (pH sureguliuvimui)
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuvimui)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Sumaišius su 5-fluorouracilu arba praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu (žr. 6.6 skyrių):
Cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 72 valandas esant 20 °C – 25 °C temperatūrai.

Mikrobiologiniu požiūriu, preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jei nesuvartojamas tuoj pat, už saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas. Saugojimo laikas ir sąlygos negali būti ilgesnis nei 24 valandos esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvio I tipo stiklo flakonai (I tipo) su bromobutilo gumos kamščiais ir aliuminio nuplėšiamais dangteliais.

Pakuočių dydžiai: Flakonai po 1 ml, 4 ml arba 9 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo pakuotėse po 1 arba 5 flakonus.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Levofolino rūgštis medac yra skiriama į veną, arba neskiesta injekcijos būdu, arba skiesta infuzijos būdu. Infuzinio tirpalo paruošimas turi būti atliekamas aseptinėmis sąlygomis. Injekcinis ar infuzinis tirpalas turi būti skiedžiamas su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu.

Levofolino rūgštis medac yra suderinama su 5-fluorouracilu.

Gali būti vartojami tik skaidrūs be matomų kietų dalelių tirpalai.

Tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

(1 ml), N1 - LT/1/08/0994/001
(1 ml), N5 - LT/1/08/0994/002
(4 ml), N1 - LT/1/08/0994/003
(4 ml), N5 - LT/1/08/0994/004
(9 ml), N1 - LT/1/08/0994/005
(9 ml), N5 - LT/1/08/0994/006

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2008 m. sausio mėn. 25 d.
Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2013 m. liepos mėn. 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2020 m. rugpjūčio 27 d

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>