

## Písomná informácia pre používateľa

### Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok Kyselina levofolínová

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Levofolic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Levofolic
3. Ako používať Levofolic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Levofolic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Levofolic a na čo sa používa

##### **Levofolic sa používa v kombinácii s metotrexátom**

Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok patrí do skupiny liekov nazývaných antidotá. Sú to látky, ktoré sa používajú pri liečbe rakoviny (cytostatická terapia) na neutralizáciu toxicity cytostatík.

Levofolic sa používa pri liečbe rakoviny u dospelých a detí na zmenšenie toxicity a na neutralizáciu účinku látok, ako je metotrexát, ktoré inhibujú účinok endogénnej kyseliny listovej (takzvaní antagonisti kyseliny listovej). Levofolic je vhodný aj na liečbu predávkovania antagonistami kyseliny listovej.

##### **Levofolic sa používa v kombinácii s 5-fluorouracilom**

Bolo preukázané, že Levofolic zvyšuje účinok určitých cytostatík. Z tohto dôvodu sa používa aj pri liečbe rakoviny na zintenzívnenie účinkov protirakovinového lieku nazývaného 5-fluorouracil, poškodzujúceho bunky.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Levofolic

##### **Nepoužívajte Levofolic**

- ak ste alergický na kyselinu levofolínovú alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak trpíte zhubnou anémiou alebo inou anémiou spôsobenou nedostatkom vitamínu B<sub>12</sub>;
- v kombinácii s 5-fluorouracilom v prípade zistených kontraindikácií proti 5-fluorouracilu, predovšetkým ak ste tehotná alebo dojčíte;
- v kombinácii s 5-fluorouracilom, ak trpíte závažnou hnačkou.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Levofolic, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

##### *Všeobecné informácie*

Levofolic sa má používať v kombinácii s 5-fluorouracilom alebo metotrexátom pod priamym dohľadom lekára so skúsenosťami z liečby rakoviny.

Kyselina levofolínová sa nesmie podávať do mozgovomiechového moku (intratekálne), pretože pri tomto druhu liečby boli zaznamenané závažné vedľajšie účinky vrátane smrti.

Ak vám sú podávané určité cytotoxické (bunky poškodzujúce) látky ako je hydroxykarbamid, cytarabín, merkaptopurín, tioguanín, môže sa u vás vyvinúť makrocytóza (zväčšené červené krvinky). Takáto makrocytóza sa nesmie liečiť kyselinou levofolínovou.

Ak trpíte epilepsiou, ktorá je liečená určitými liekmi (fenobarbital, fenytoín alebo primidon), môže sa zvýšiť riziko záchvatov. Je to spôsobené znížením koncentrácie antiepileptických látok vo vašej krvnej plazme. Váš lekár vám počas podávania kyseliny levofolínovej a po jej vysadení pravdepodobne nechá urobiť krvné skúšky. Možno stanoviť koncentráciu vášho lieku na epilepsiu v krvnej plazme a, v prípade potreby, bude prispôbené dávkovanie.

#### *Preventívne opatrenia pred použitím Levofolicu v kombinácii s metotrexátom*

Váš lekár zabezpečí, aby sa kyselina levofolínová nepodávala súčasne s antagonistom kyseliny listovej (napr. metotrexátom), pretože sa tým môže znížiť terapeutický účinok antagonistu.

Váš lekár sa bude takisto vyhýbať nadmerným dávkam kyseliny levofolínovej, pretože by to mohlo zhoršiť protinádorovú aktivitu metotrexátu.

Náhodné predávkovanie antagonistom kyseliny listovej, napr. metotrexátom, bude okamžite liečené ako urgentný prípad.

Ak už trpíte zhoršenou funkciou obličky, nedostatočnou hydratáciou alebo ak používate určité lieky proti zápalu alebo bolesti (nesteroidné protizápalové prípravky napr. ibuprofén, diclofenac alebo salicyláty, napr. acetylsalicylát ako je aspirín), vylučovanie metotrexátu sa môže spomaliť hromadením tekutiny, napr. v pobrušnicovej dutine alebo v priestore medzi hrudníkom a pľúcami. Za takýchto okolností môžu byť indikované vyššie dávky Levofolicu alebo dlhodobjšie podávanie.

Spomalenie vylučovania metotrexátu môže mať zasa účinok na funkciu vašej obličky, ktorou sa zvýši úroveň metotrexátu v krvi.

Aj v tomto prípade vám môžu byť podávané vyššie dávky Levofolicu alebo sa doba podávania kyseliny levofolínovej môže predĺžiť.

#### *Preventívne opatrenia pred použitím Levofolicu v kombinácii s 5-fluorouracilom*

V kombinovanej terapii s 5-fluorouracilom môže kyselina levofolínová zvyšovať riziko toxicity 5-fluorouracilu. Najčastejšie prejavy, ktoré môžu obmedzovať dávku:

- znížený počet bielych krviniek,
- zápal slizníc (napr. v ústach a/alebo v žalúdku),
- hnačka.

**Ak trpíte vodnatou stolicou dvakrát denne a/alebo zápalom sliznice žalúdka (slabé až mierne vredy), musíte sa okamžite poradiť so svojim lekárom.**

Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky postihujúce zažívací trakt, bez ohľadu na ich závažnosť, nebude vám podávaná kombinovaná terapia 5-fluorouracilom a kyselinou levofolínovou, ani sa v takejto kombinovanej terapii nebude pokračovať.

Predovšetkým v prípade, ak dostanete hnačku, lekár vás bude veľmi starostlivo monitorovať, pretože váš stav sa môže rýchlo zhoršovať a môže to mať za následok závažné vedľajšie účinky. Váš lekár vám nasadí alebo obnoví kombinovanú terapiu kyselinou levofolínovou a 5-fluorouracilom až potom, keď gastrointestinálne príznaky úplne ustúpia.

Pacienti vo vyššom veku alebo oslabení pacienti, ktorí predtým absolvovali rádioterapiu, si vyžadujú osobitnú starostlivosť, pretože kyselina levofolínová môže zvyšovať riziko toxicity 5-fluorouracilu.

### **Iné lieky a Levofolic**

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak sa niektorý z nasledujúcich liekov užíva spolu s liekom Levofolic, môže to mať vplyv na jeho účinok: fenobarbital, primidon, fenytoín, sukcinimid (lieky na liečbu epilepsie). Váš lekár môže skontrolovať hladinu týchto liekov v krvi a zmeniť vašu dávku, aby sa zabránilo zvyšovaniu frekvencie záchvatov (kŕčov).

Ak sa Levofolic podáva súčasne s metotrexátom, môže zastaviť riadny účinok tohto lieku.

Sprievodné používanie Levofolicu s 5-fluorouracilom zvýši účinnosť a vedľajšie účinky 5-fluorouracilu.

Pri podávaní Levofolicu v spojitosti s antagonistom kyseliny listovej (napr. kotrimoxazol, pyrimetamín) sa účinnosť antagonistu kyseliny listovej môže buď znížiť, alebo úplne neutralizovať.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Je nepravdepodobné, že vás lekár požiada, aby ste užívali/používali antagonistu kyseliny listovej alebo 5-fluorouracil, kým ste tehotná alebo dojčíte. Ak ste však počas tehotenstva alebo dojčenia užívali/používali antagonistu kyseliny listovej, tento liek (Levofolic) možno použiť na zníženie jeho vedľajších účinkov.

#### *Tehotenstvo*

Neboli zaznamenané žiadne náznaky, že Levofolic pri podávaní počas gravidity vyvoláva škodlivé účinky.

Ak ste tehotná, metotrexát vám má byť podávaný iba ak prínosy liečby prevažujú nad možnými rizikami pre vaše dieťa.

Ak dostávate metotrexát počas tehotenstva, neexistujú žiadne obmedzenia na používanie levofolinátu dvojsodného na oslabenie alebo neutralizáciu účinkov metotrexátu.

Ak ste tehotná, nesmie vám byť podávaná kombinovaná terapia lieku Levofolic s 5-fluorouracilom.

#### *Dojčenie*

Predtým, ako sa začne s metotrexátovou alebo 5-fluorouracilovou terapiou, musíte prerušiť dojčenie.

Levofolic samotný možno používať počas dojčenia, ak je to považované za potrebné.

### **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že Levofolic samotný ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Váš celkový stav je dôležitejší ako akékoľvek účinky vyvolané liekom Levofolic.

### **Levofolic obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať Levofolic**

### **Pripravovať a podávať Levofolic musí iba zaškolený zdravotnícky pracovník.**

Levofolic sa má vždy podávať intravenózne, a to buď injekciou neriedenú alebo infúziou po rozriedení.

## **Levofolic nesmie byť podávaný do mozgovomiešneho moku (intratekálne).**

### *Dávka Levofolicu na prevenciu prejavov intoxikácie pri liečbe metotrexátom*

Ak vám je podávaný metotrexát v dávke vyššej ako 500 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela pri liečbe rakoviny, následne vám musí byť podávaná aj kyselina levofolínová. Pri dávkach v rozsahu od 100 mg/m<sup>2</sup> do 500 mg/m<sup>2</sup> metotrexátu váš lekár môže zväžiť podávanie kyseliny levofolínovej.

Váš lekár musí zaručiť podávanie správnej dávky podľa vášho stavu.

### *Dávka Levofolicu na zvýšenie cytotoxických účinkov 5-fluorouracilu*

Existujú rôzne režimy kombinovanej terapie s liekom Levofolic a 5-fluorouracilom (týždenný režim, dvojtyždenný režim a mesačný režim).

Váš lekár musí zaručiť podávanie správnej dávky podľa vášho stavu a podľa vhodného režimu.

## **Ak dostanete viac Levofolicu, ako ste mali dostať**

Nadmerné množstvo Levofolicu môže neutralizovať účinnosť antagonistov kyseliny listovej, akým je aj metotrexát. Pri predávkovaní kombinácie 5-fluorouracilu a Levofolicu je potrebné postupovať podľa pokynov pri predávkovaní pre 5-fluorouracil.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, prestaňte používať Levofolic a okamžite kontaktujte lekára alebo navštívte najbližšiu pohotovostnú ambulanciu:

### *Veľmi zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 10 000 osôb):*

- závažná alergická reakcia – náhle sa môžu objaviť svrbivé vyrážky (žihľavka), opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla (čo môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním) a môžete pociťovať mdloby.  
Toto je závažný vedľajší účinok. Možno budete potrebovať naliehavú lekársku pomoc.

Ďalšie možné vedľajšie účinky:

### *Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb):*

- horúčka

### *Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):*

- nespavosť (insomnia), nepokoj a depresia po vysokých dávkach
- problémy s tráviacou sústavou (po vysokých dávkach)
- zvýšenie frekvencie záchvatov (krčov) u pacientov s epilepsiou

### Levofolínát sodný v kombinácii s 5-fluorouracilom

Ak dostanete kyselinu levofolínovú v kombinácii s protirakovinovým liekom obsahujúcim fluoropyrimidíny, je viac pravdepodobné, že sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky tohto druhého lieku.

### *Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):*

- zníženie počtu krviniek (vrátane život ohrozujúcich stavov)
- zápal (bolestivý opuch a sčervenanie) sliznice čreva a úst (vyskytli sa život ohrozujúce stavy)

*Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):*

- sčervenanie a opuch dlaní alebo chodidiel, čo môže spôsobiť odlupovanie kože (syndróm ruka-noha)

*Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):*

- vyššia než normálna hladina amoniaku v krvi (odpadový produkt vytváraný v tele)

Vo všeobecnosti je bezpečnostný profil závislý od používaného režimu 5-fluorouracilu v dôsledku umocnenia toxicít vyvolávaných 5-fluorouracilom.

#### Mesačný režim

*Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):*

- vracanie, nevoľnosť

Nedochádza k umocňovaniu iných toxicít vyvolávaných 5-fluorouracilom (napr. neurotoxicity).

#### Týždenný režim

*Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):*

- ťažká hnačka a vysušenie, ktoré môže byť spôsobené hnačkou, vedúce k hospitalizácii, a dokonca aj k smrti

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo (pozri podrobnosti uvedené ďalej). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrenia na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## **5. Ako uchovávať Levofolic**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Levofolic obsahuje**

Liečivo je kyselina levofolínová. Každý ml roztoku obsahuje 54,65 mg levofolínátu disodného, čo je ekvivalent 50 mg kyseliny levofolínovej.

---

pal (SK) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 07/2023

Každá 1 ml injekčná liekovka obsahuje 54,65 mg levofolinátu disodného, čo je ekvivalent 50 mg kyseliny levofolínovej.

Každá 4 ml injekčná liekovka obsahuje 218,6 mg levofolinátu disodného, čo je ekvivalent 200 mg kyseliny levofolínovej.

Každá 9 ml injekčná liekovka obsahuje 491,85 mg levofolinátu disodného, čo je ekvivalent 450 mg kyseliny levofolínovej.

Ďalšie zložky sú hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, voda na injekcie.

### **Ako vyzerá Levofolic a obsah balenia**

Levofolic je číry, bezfarebný až mierne žltý injekčný/infúzny roztok. Uvádza sa na trh v bezfarebných sklenených injekčných liekovkách typu I s bromobutylkaučukovými zátkami a hliníkovými vyklápacími viečkami.

Veľkosti balení:

Injekčné liekovky s 1 ml, 4 ml, alebo 9 ml injekčného/infúzneho roztoku v baleniach po 1 alebo 5 injekčných liekovkách. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

#### **Výrobca:**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

alebo

medac s.a.s.

23 rue Pierre Gilles de Gennes

69007 Lyon, France

### **Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:**

Belgicko:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Estónsko	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Fínsko:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Francúzsko:	Levofolate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Litva	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Lotyšsko:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Nemecko:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Poľsko:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Portugalsko:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Slovenská republika:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok

---

pal (SK) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 07/2023

Slovensko	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Švédsko:	Natriumlevofolinat medac
Taliansko:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Veľká Britáňa:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v 07/2023.**

-----  
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### **Špeciálne opatrenia na používanie a zaobchádzanie s Levofolicom**

Príprava infúzneho intravenózneho roztoku sa musí uskutočňovať za aseptických podmienok.

Injekčný/infúzny roztok môže byť rozriedený roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztokom glukózy.

Levofolic je kompatibilný s 5-fluorouracilom.

Použiť sa môžu iba číre roztoky bez viditeľných častíc.

Iba na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Na intravenózne použitie.

### **Čas použiteľnosti po prvom otvorení alebo rozriedení**

Po zmiešaní s 5-fluorouracilom alebo rozriedení s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztokom glukózy:

Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná po dobu 72 hodín pri teplote 20 - 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska by sa liek mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C - 8 °C, ak sa riedenie neuskutočňuje v kontrolovaných a overených aseptických podmienkach.

### **Dávkovanie a spôsob podávania**

#### **Zvýšenie cytotoxicity 5-fluorouracilu**

Používajú sa rôzne režimy a rôzne dávky, pričom sa žiadna dávka nepotvrdila ako optimálna. U dospelých a u pacientov vo vyššom veku sa na liečbu pokročilého alebo metastázového kolorektálneho karcinómu používajú nasledujúce režimy, ktoré sú uvedené ako príklady.

**Štrnásťdenný režim:** 100 mg/m<sup>2</sup> kyseliny levofolínovej (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> levofolinátu disodného) intravenóznou infúziou počas dvoch hodín, nasledované bolusom 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracilu a 22-hodinovou infúziou 5-fluorouracilu (600 mg/m<sup>2</sup>) počas 2 po sebe nasledujúcich dní, každé 2 týždne v 1. a 2. deň.

**Týždenný režim:** 10 mg/m<sup>2</sup> kyseliny levofolínovej (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> levofolinátu disodného) ako bolusová injekcia, alebo 100 až 250 mg/m<sup>2</sup> kyseliny levofolínovej (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> až 273,25 mg/m<sup>2</sup> levofolinátu disodného) ako intravenózna infúzia po dobu 2 hodín plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracilu ako intravenózna bolusová injekcia v strede alebo na konci infúzie levofolinátu disodného.

Mesačný režim: 10 mg/m<sup>2</sup> kyseliny levofolínovej (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> levofolinátu disodného) ako bolusová intravenózna injekcia, alebo 100 až 250 mg/m<sup>2</sup> kyseliny levofolínovej (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> až 273,25 mg/m<sup>2</sup> levofolinátu disodného) ako intravenózna infúzia po dobu 2 hodín okamžite nasledovaná 425 alebo 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracilu ako intravenózna bolusová injekcia počas 5 dní po sebe.

Pri kombinovanej terapii s 5-fluorouracilom môže byť potrebná úprava dávky 5-fluorouracilu a intervalu bez terapie v závislosti od stavu pacienta, klinickej odpovede a toxicity limitujúcej dávkovanie, ako sa uvádza v informáciách o lieku 5-fluorouracil. Zníženie dávky levofolinátu disodného nie je potrebné.

Použitý počet opakovaní cyklu je na uváženie klinického lekára.

#### *Pediatrická populácia*

O používaní týchto kombinácií nie sú k dispozícii žiadne údaje.

### **Záchrana levofolinátom disodným pri metotrexátovej terapii**

Pretože režim záchranej dávky levofolinátu disodného závisí v rozhodujúcej miere od dávkovania a spôsobu podávania strednej alebo vysokej dávky metotrexátu, režim záchranej dávky levofolinátu disodného bude diktovaný režimom metotrexátu. Z tohto dôvodu bude najlepšie odvolávať sa z hľadiska dávkovania a spôsobu podávania levofolinátu disodného na aplikovaný stredno- alebo vysokodávkový protokol metotrexátu.

Na ilustráciu režimov používaných u dospelých, pacientov vo vyššom veku a detí pomôžu nasledujúce usmernenia:

Záchrana levofolinátom disodným sa môže uskutočňovať parenterálnym podaním u pacientov so syndrómami malabsorpcie alebo s inými poruchami a ochoreniami gastrointestinálneho traktu, kde nie je zaručená enterálna absorpcia.

Dávky vyššie ako 12,5 - 25 mg kyseliny levofolínovej by mali byť podávané parenterálne s ohľadom na enterálnu absorpciu levofolinátu disodného.

Záchrana levofolinátom disodným je potrebná vtedy, ak sa metotrexát podáva v dávkach vyšších ako 500 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela a treba zvažovať dávkovanie 100 mg - 500 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela.

Dávka a dĺžka trvania záchrany levofolinátom disodným závisí primárne od typu a dávky metotrexátovej terapie, výskytu príznakov toxicity a individuálnej exkretnej kapacity metotrexátu. Spravidla sa prvá dávka kyseliny levofolínovej rovná 7,5 mg (3 - 6 mg/m<sup>2</sup>) má podať 12 - 24 hodín (najneskôr 24 hodín) od začiatku infúzie metotrexátu. Rovnaká dávka sa podáva po každých 6 hodinách po celé obdobie 72 hodín. Po liečbe niekoľkými parenterálnymi dávkami možno prejsť na perorálnu formu.

Okrem podávania levofolinátu disodného sú dôležité opatrenia na zaručenie okamžitej exkrécie metotrexátu.

K týmto opatreniam patria:

- a. Alkalinizácia moču, aby sa pH moču zvýšila nad 7,0 pred infúziou metotrexátu (na zvýšenie rozpustnosti metotrexátu a jeho metabolitov).
- b. Udržiavanie vylučovania moču na úrovni 1800 – 2000 ml/m<sup>2</sup>/24 hodín zvýšením perorálneho alebo intravenózneho príjmu tekutín na 2., 3. a 4. deň po metotrexátovej terapii.
- c. Na 2., 3. a 4. deň by sa mali zmerať koncentrácie metotrexátu v plazme, dusíka v moči a kreatinínu. V týchto opatreniach sa musí pokračovať dovtedy, kým sa úroveň metotrexátu v plazme nezníži pod 10<sup>-7</sup> molárne (0,1 μM).



U niektorých pacientov môže byť pozorovaná spomalená exkrécia metotrexátu. Môže to spôsobovať akumulácia v inom priestore (pozorovaná napríklad pri ascites alebo pleurálnej efúzii), renálna nedostatočnosť alebo neadekvátne hydratácia. Za takýchto okolností môžu byť indikované vyššie dávky levofolinátu disodného alebo dlhodobejšie podávanie. U pacientov, u ktorých sa zistí oneskorený začiatok vylučovania metotrexátu, je pravdepodobný vznik reverzibilnej renálnej poruchy.

Štyridsaťosem hodín po začiatku infúzie metotrexátu by mala byť nameraná zvyšková úroveň metotrexátu. Ak je zvyšková úroveň metotrexátu  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$ , dávky levofolinátu disodného by sa mali upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Zvyšková úroveň metotrexátu v krvi 48 hodín po začiatku podávania metotrexátu:	Ďalšia kyselina levofolínová by sa mal podávať každých 6 hodín počas 48 hodín alebo kým úroveň metotrexátu neklesnú pod $0,05 \mu\text{mol/l}$ :
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	$7,5 \text{ mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	$50 \text{ mg/m}^2$
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	$100 \text{ mg/m}^2$