SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 54,65 mg levofolinátu disodného, čo je ekvivalent 50 mg kyseliny levofolínovej.

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.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok

Mierne žltý, číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Levofolinát disodný je indikovaný

- na zmenšenie toxicity a neutralizáciu účinkov antagonistov kyseliny listovej, ako je metotrexát, pri cytotoxickej terapii a predávkovaní u dospelých a detí;
- v kombinácii s 5-fluorouracilom pri cytotoxickej terapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Levofolinát disodný v kombinácii s 5-fluorouracilom pri cytotoxickej terapii

Kombinované používanie levofolinátu disodného a 5-fluorouracilu je vyhradené pre lekárov so skúsenosťami pri kombinovaní folinátov s 5-fluorouracilom pri cytotoxickej terapii.

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/m² kyseliny levofolínovej (= 109,3 mg/m² levofolinátu disodného) intravenóznou infúziou počas dvoch hodín, nasledované bolusom 400 mg/m² 5-fluorouracilu a

22-hodinovou infúziou 5-fluorouracilu (600 mg/m²) počas 2 po sebe nasledujúcich dní, každé 2 týždne v 1. a 2. deň.

Týždenný režim: 10 mg/m² kyseliny levofolínovej (= 10,93 mg/m² levofolinátu disodného) ako bolusová intravenózna injekcia, alebo 100 až 250 mg/m² kyseliny levofolínovej (= 109,3 mg/m² až 273,25 mg/m² levofolinátu disodného) ako intravenózna infúzia po dobu 2 hodín plus 500 mg/m² 5-fluorouracilu ako intravenózna bolusová injekcia v strede alebo na konci infúzie levofolinátu disodného.

Mesačný režim: 10 mg/m² kyseliny levofolínovej (= 10,93 mg/m² levofolinátu disodného) ako bolusová intravenózna injekcia, alebo 100 až 250 mg/m² kyseliny levofolínovej (= 109,3 mg/m² až 273,25 mg/m² levofolinátu disodného) ako intravenózna infúzia po dobu 2 hodín okamžite nasledovaná 425 alebo 370 mg/m² 5-fluorouracilu ako intravenózna bolusová injekcia počas 5 dní po sebe.

Levofolinát disodný sa môže bezpečne miešať s 5-fluorouracilom v jednom infúznom vaku alebo pumpe, bez rizika precipitácie a upchatia katétra (pozri časť 6.6). Kombinovaná infúzia levofolinátu disodného a 5-fluóruracilu sa môže použiť aj v liečebných režimoch obsahujúcich oxaliplatinu a/alebo irinotekan.

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 záchrannej dávky levofolinátu disodného závisí v rozhodujúcej miere od dávkovania a spôsobu podávania strednej alebo vysokej dávky metotrexátu, režim záchrannej 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/m² povrchu tela a treba zvažovať dávkovanie 100 mg - 500 mg/m² povrchu tela.

Dávka a dĺžka trvania záchrany levofolinátom disodným závisí primárne od typu a dávky metotrexátovej terapie, výskytu príznakov toxicity a individuálnej exkrečnej kapacity metotrexátu. Spravidla sa prvá dávka kyseliny levofolínovej rovná 7,5 mg (3 - 6 mg/m²) a má sa 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/m²/24 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^{-7} 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 neadekvátna 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 zvýšková úroveň metotrexátu. Ak je zvýšková úroveň metotrexátu > 0,5 µmol/l, dávky levofolinátu disodného by sa mali upraviť podľa nasledujúcej tabuľky:

Zvýšková 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 úrovne metotrexátu neklesnú pod 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m²
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m²
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m²

Spôsob podávania
Levofolinát disodný sa podáva intravenózne, a to buď injekciou neriedený, alebo infúziou po rozriedení. **Levofolinát disodný sa nesmie podávať intratekálne.**

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku
Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Zistená precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Levofolinát disodný nie je vhodný na liečbu zhubnej anémie alebo iných anémií spôsobených nedostatkom vitamínu B_{12}. Hoci sa môžu vyskytnúť hematologické remisie, neurologické prejavy zostávajú progresívne.

Kombinácia levofolinátu disodného s 5-fluorouracilom nie je indikovaná pri:
- zistených kontraindikáciách proti 5-fluorouracilu
- ťažkej hnačke.

Terapia levofolinátom disodným v kombinácii s 5-fluorouracilom sa nesmie nasadiť ani pokračovať u pacientov s príznakmi gastrointestinálnej toxicity akejkoľvek závažnosti až dokiaľ tieto príznaky nebudú úplne vyriešené. Pacienti s hnačkou musia byť monitorovaní s mimoriadnou starostlivosťou až kým hnačka neustúpi, pretože môže dôjsť k rýchlemu zhoršeniu klinického stavu, ktoré vedie až k smrti (pozri tiež časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Pokiaľ ide o používanie levofolinátu disodného s metotrexátom alebo 5-fluorouracilom počas gravidity a laktácie, pozri časť 4.6 a súhrny charakteristík liekov obsahujúcich metotrexát a 5-fluorouracil.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Levofolinát disodný sa má vždy podávať intravenózne, a to buď injekciou neriedený alebo infúziou po rozriedení a nesmie sa podávať intratekálne.
Pri intratekálnom podávaní kyseliny folínovej po intratekálnom predávkovaní metotrexátom bolo zaznamenané úmrtie.

Všeobecné informácie
Levofolinát disodný sa musí používať spolu s metotrexátom alebo 5-fluorouracilom iba pod priamym dohľadom klinického lekára so skúsenosťami z používania chemoterapeutických prípravkov na rakovinu.

Terapia s levofolinátom disodným môže maskovať zhubnú anémiu a iné anémie spôsobené nedostatkom vitamínu B_{12}.

Veľa cytotoxických liekov – priamych alebo nepriamych inhibítorov syntézy DNA – vedie k makrocytóze (hydroxykarbamid, cytarabín, merkaptopurín, tioguanín). Takáto makrocytóza sa nesmie liečiť levofolinátom disodným.

Epileptickí pacienti
U epileptických pacientov liečených fenobarbitalom, fenytoínom, primidonom a sukcinimidmi hrozí riziko zvýšenia frekvencie záchvatov v dôsledku zníženia koncentrácií antiepileptík v plazme. Odporúča sa klinické monitorovanie, podľa možnosti monitorovanie koncentrácií v plazme a, podľa potreby, úprava dávkovania antiepileptika počas podávania levofolinátu disodného a po jeho vysadení (pozri časť 4.5).

Levofolinát disodný/5-fluorouracil
V kombinovanom režime s 5-fluorouracilom môže levofolinát disodný umocniť alebo posunúť profil toxicity 5-fluorouracilu, a to najmä u starších alebo oslabených pacientov. Najčastejšími prejavmi sú leukopénia, mukozitída, stomatitída a/alebo hnačka, ktorá môže obmedzovať dávkovanie. Keď sa levofolinát disodný a 5-fluorouracil používajú v kombinácii, dávka 5-fluorouracilu musí byť v prípade toxicity znížená viac, ako pri používaní samotného 5-fluorouracilu.

Gastrointestinálne toxicity sa pozorujú častejšie a môžu byť závažnejšie, či dokonca až ohrozujúce život (predovšetkým stomatitída a hnačka). V závažných prípadoch je terapiou vysadenie 5-fluorouracilu a levofolinátu disodného, spolu s podpornou intravenóznou terapiou. Kombinovaná liečba 5-fluorouracilom/levofolinátom disodným sa nesmie nasadzovať ani sa nesmie v nej pokračovať u pacientov s príznakmi gastrointestinálnej toxicity, bez ohľadu na závažnosť, pokiaľ všetky tieto príznaky úplne nezmiznú.

Hnačka môže byť symptómom gastrointestinálnej toxicity; pacienti s hnačkou musia byť monitorovaní s mimoriadnou starostlivosťou až kým hnačka úplne neustúpi, pretože môže dôjsť k rýchlemu zhoršeniu klinického stavu, ktoré môže viesť až k smrti. Pri výskyte hnačky a/alebo stomatitídy sa odporúča znížiť dávkovanie 5-fluorouracilu až pokiaľ príznaky úplne nezmiznú. Predovšetkým pacienti vo vyššou veku a pacienti s nízkou fyzickou výkonnosťou majú v dôsledku ochorenia sklon k takýmto toxicitám. Preto je pri liečbe týchto pacientov nevyhnutná mimoriadna starostlivosť.

Pacienti by mali byť poučení, aby sa okamžite poradili s ošetrujúcim lekárom ak sa zistí stomatitída (slabé až mierne vredy) a/alebo hnačka (vodnatá stolica alebo vyprázdňovanie čriev) dvakrát za deň (pozri časť 4.2).

Mimoriadna starostlivosť je potrebná pri liečbe pacientov vo vyššom veku alebo oslabených pacientov, ktorí absolvovali predbežnú rádioterapiu, pretože týmto pacientom môže hroziť zvýšené riziko závažnej toxicity. U týchto pacientov sa odporúča začínať so zníženou dávkou 5-fluorouracilu.

Levofolinát disodný/metotrexát
Levofolinát disodný sa nesmie podávať súčasne s antineoplastickým antagonistom kyseliny listovej (napr. metotrexátom) na úpravu ani na neutralizáciu klinickej toxicity, pretože môže zmariť terapeutický účinok antagonistu, okrem prípadu predávkovania antagonistu kyseliny listovej (pozri dolu).
Konkrétne podrobnosti o znižovaní toxicity metotrexátu sa uvádzajú v súhrne charakteristických vlastností lieku metotrexát.

Náhodné predávkovanie antagonistom folátov, ako je metotrexát, sa musí rýchlo liečiť ako urgentný prípad. So zvyšovaním časového intervalu medzi metotrexátu a záchranou levofolinátom disodným sa efektívnosť levofolinátu disodného pri neutralizovaní toxicity znižuje. Monitorovanie koncentrácie metotrexátu v sére má zásadný význam pri určovaní optimálnej dávky a dĺžky trvania liečby levofolinátom disodným. Oneskorená exkrécia metotrexátu môže byť spôsobená hromadením v inom priestore (napr. ascites, pleurálna efúzia), renálnou nedostatočnosťou, nedostatočnou hydratáciou alebo podávaním nesteroidných protizápalových liekov alebo salicylátov. Za takýchto okolností môžu byť indikované vyššie dávky levofolinátu disodného alebo dlhodobejšie podávanie.

Levofolinát disodný nemá žiadny účinok na nehematologické toxicity metotrexátu, ako je napr. nefrotoxicita spôsobená precipitáciou metotrexátu a/alebo metabolitu v obličke. U pacientov, u ktorých sa zistí oneskorený začiatok vylučovania metotrexátu, je pravdepodobný vznik reverzibilnej renálnej poruchy a všetkých toxicít súvisiacich s metotrexátom (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre metotrexát). Prítomnosť predchádzajúcej renálnej nedostatočnosti alebo renálnej nedostatočnosti vyvolanej metotrexátom potenciálne súvisí s oneskorenou exkréciou metotrexátu a môže zvyšovať potrebu zvýšenia dávky alebo dlhodobejšieho používania levofolinátu disodného.

Nadmerné dávky levofolinátu disodného musia byť vylúčené, pretože by to mohlo zhoršiť protinádorovú aktivitu metotrexátu, predovšetkým u nádorov CNS, kde sa folinát disodný zhromažďuje po opakovaných kurzoch liečby.

Odolnosť na metotrexát v dôsledku zníženia bunečného transportu predpokladá aj odolnosť proti záchrannému nasadeniu kyseliny folínovej, pretože obidva lieky majú spoločný transportný systém.

Možnosť, že pacient užíva iné lieky interagujúce s metotrexátom (napr. lieky, ktoré môžu ovplyvňovať vylučovanie metotrexátu alebo väzbu na sérový albumín) sa musia vždy zvažovať pri zistení laboratórnych abnormalít alebo klinických toxicít.

Pomocná látka so známym účinkom:
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Levofolinát disodný je antidotum antagonistov kyseliny listovej – napr. metotrexátu. Po užití metotrexátu môže predávkovanie levofolinátom disodným viesť ku strate účinku metotrexátovej terapie („nadmerná záchrana“).
Pri podávaní levofolinátu disodného v spojitosti s antagonistom kyseliny listovej (napr. kotrimoxazol, pyrimetamín) sa účinnosť antagonistu kyseliny listovej môže buď znížiť, alebo úplne neutralizovať.

Bolo preukázané, že sprievodné podávanie levofolinátu disodného s 5-fluorouracilom zvyšuje účinnosť a toxicitu 5-fluorouracilu. Pri podávaní 600 mg/m² 5-fluorouracilu (intravenózny bolus raz za týždeň) spolu s levofolinátom disodným boli zaznamenané život ohrozujúce hnačky. Keď sa levofolinát disodný a 5-fluorouracil používajú v kombinácii, dávka 5-fluorouracilu sa musí znížiť viac, ako pri používaní samotného 5-fluorouracilu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Levofolinát disodný môže oslabovať účinok antiepileptík: fenobarbitalu, primidonu, fenytoínu a sukcinimidov, a môže zvyšovať frekvencie záchvatov (môže byť pozorované zníženie plazmových hladín enzymatických induktorov, pretože sa zvýši hepatický metabolizmus, pretože jedným z jeho kofaktorov sú foláty) (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Neboli uskutočnené žiadne adekvátne a riadne kontrolované klinické štúdie na tehotných alebo dojčiacich ženách. S levofolinátom disodným neboli uskutočnené žiadne oficiálne štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách. Neboli zaznamenané žiadne náznaky, že kyselina folínová pri podávaní počas gravidity vyvoláva škodlivé účinky. Počas gravidity sa metotrexát musí podávať iba pri striktne určených indikáciách, kde musia byť zvážené prínosy lieku pre matku oproti možným rizikám pre plod. Ak sa terapia metotrexátom alebo inými antagonistami folátov uskutočňuje aj napriek gravidite, neexistujú žiadne obmedzenia používania levofolinátu disodného na zmenšenie toxicity alebo na neutralizáciu jeho účinkov.

Používanie 5-fluorouracilu počas gravidity a laktácie je vo všeobecnosti kontraindikované; platí to aj pre kombinované používanie levofolinátu disodného s 5-fluorouracilom.

Ďalšie informácie nájdete aj v súhrne charakteristických vlastností lieku pre lieky obsahujúce metotrexát, iné antagonisty folátov a 5-fluorouracil.

Dojčenie
Nie je známe, či sa levofolinát disodný vylučuje do ľudského mlieka. Levofolinát disodný samotný možno používať počas dojčenia, ak je to na základe terapeutických indikácií považované za potrebné. Metotrexát alebo 5-fluorouracil sa však vylučujú do ľudského mlieka a obidve liečivá sú kontraindikované počas laktácie. Dojčenie sa musí pred nasadením takejto terapie ukončiť.

Fertilita
O účinkoch samotnej kyseliny folínovej na fertilitu a celkovú reprodukčnú schopnosť nie sú k dispozícii žiadne informácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Levofolinát disodný nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Celkový stav pacienta bude pravdepodobne významnejší ako ktorékoľvek účinky vyvolané týmto liekom.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencie
- Veľmi časté (≥ 1/10)
- Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
- Menej časté (≥ 1/1000 až < 1/100)
- Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1000):
- Veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov)

Všetky terapeutické indikácie

Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé Alergické reakcie vrátane pseudoanafylaktických/anafylaktických reakcií a žihľavky
Psychiatrické poruchy a ochorenia	Zriedkavé Nespavosť, nepokoj a depresia po vysokých dávkach
Poruchy nervového systému	Zriedkavé Zvýšenie frekvencie záchvatov u epileptikov (pozri tiež časť 4.5)
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu po vysokých dávkach
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	Menej časté Po podávaní levofolinátu disodného ako injekčného roztoku bola pozorovaná horúčka

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

Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté Zlyhanie kostnej drene vrátane smrteľných prípadov
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme Hyperamonémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Palmárno-plantárna erytrodyzestézia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Mukozitída vrátane stomatitídy a cheilitídy. V dôsledku mukozitídy sa vyskytli prípady úmrtia.

Mesačný režim:

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Vracanie a nevoľnosť

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

Týždenný režim:

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Hnačka s vyššími stupňami toxicity, a dehydratácia, ktorá si vyžaduje hospitalizáciu a dokonca aj smrť

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na (pozri podrobnosti uvedené ďalej).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia vigilancie
Kvetná 11
SK-825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov.
Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/

4.9 Predávkovanie

U pacientov, ktorí dostali podstatne viac levofolinátu disodného ako je odporúčaná dávka, neboli hlásené žiadne následné ochorenia.
Neexistuje žiadne špecifické antidotum.

Pri používaní metotrexátu môže predávkovanie levofolinátu disodného spôsobiť zníženie účinnosti metotrexátu („nadmerná záchrana“).

Pri predávkovaní kombináciou 5-fluorouracilu a levofolinátu disodného je potrebné postupovať podľa pokynov pri predávkovaní pre 5-fluorouracil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Detoxikujúce látky pre cytostatickú liečbu, ATC kód: V03AF10

Mechanizmus účinku
Kyselina folínová je formylový derivát kyseliny tetrahydrofolovej, t. j. aktívna forma kyseliny listovej. Kyselina levofolínová je biologicky aktívny l-izomér racemickej kyseliny folínovej. Podieľa sa na rôznych metabolických procesoch vrátane syntézy purínu, syntézy nukleotidu pyrimidínu a metabolizmu aminokyseliny.

Farmakodynamické účinky
Biochemické zdôvodnenie kombinácie metotrexátovej záchrannej liečby s levofolinátom disodným
Kyselina levofolínová sa často používa na zmiernenie toxicity a na neutralizáciu antagonistov folátu, ako je metotrexát. Kyselina levofolínová a antagonisti folátu majú spoločný nosič pri transporte cez membránu a pri transporte do buniek si konkurujú, čím stimulujú odtekanie. Chráni aj bunky pred účinkami antagonistu folátov doplnením zníženej zásoby folátov. Kyselina levofolínová si nevyžaduje redukciu enzýmu reduktázy dihydrofolátu. Z tohto dôvodu slúži ako vopred redukovaný zdroj folátu H4; preto dokáže obísť blokovanie antagonistu folátov reduktázy dihydrofolátu, a zabezpečiť zdroj rôznych koenzýmových foriem kyseliny listovej.

Biochemické zdôvodnenie kombinácie levofolinátu disodného s 5-fluorouracilom
5-fluorouracil môže inhibovať syntézu DNA naviazaním na enzým tymidylát syntetáza. Kombinácia levofolinátu disodného s 5-fluorouracilom má za následok vytvorenie stabilného ternárneho komplexu pozostávajúceho z tymidylát syntetázy, 5-fluorodeoxy-uridínmonofosfátu a 5,10-metyléntetrahydrofolátu. Vedie to k rozšírenej blokáde tymidylát syntetázy so zintenzívnenou

inhibíciou biosyntézy DNA, ktorá má za následok zvýšenú cytotoxicitu v porovnaní s monoterapiou 5-fluorouracilu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Levofolinát disodný je bioekvivalent kalcium levofolinátu a taktiež racemátu folinátu disodného vzhľadom na koncentrácie kyseliny levofolínovej v plazme a hlavného, aktívneho metabolitu, kyseliny 5-metyltetrahydrofolickej po intravenóznom podávaní rovnakej molárnej dávky aktívneho izoméru.

Distribúcia
Väzba kyseliny levofolínovej na proteíny predstavuje približne 27 %. Objem distribúcie je približne 17,5 litra.

Biotransformácia
Aktívna izomérová forma kyseliny levofolínovej (kyselina l-5-formyltetrahydrofolická) sa v pečeni rýchlo metabolizuje na kyselinu 5-metyltetrahydrofolickú. Predpokladá sa, že táto premena nie je spojená s prítomnosťou dihydrofolát reduktázy.

Eliminácia
Približne 20 % intravenóznej dávky sa vylučuje ako nezmenená kyselina levofolínová v moči. Klírens kyseliny levofolínovej je približne 205 ml/min. Polčas kyseliny levofolínovej a aktívneho metabolitu, kyseliny 5-metyltetrahydrofolickej, po intravenóznom podaní je 0,5 hodiny respektíve 6,5 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Testy toxicity pri kombinovanom používaní s 5-fluorouracilom neboli uskutočňované.
Nie sú k dispozícii významné ďalšie informácie pre predpisujúceho lekára, ktoré by už neboli uvedené v iných príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po zmiešaní s 5-fluorouracilom alebo rozriedení s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % roztokom glukózy (pozri časť 6.6):
Chemická a fyzikálna stabilita pri použití bola preukázaná počas 72 hodín pri 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.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Bezfarebné sklenené injekčné liekovky 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. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Levofolic sa podáva intravenózne, a to buď injekciou neriedený alebo infúziou po rozriedení. 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

19/0076/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31.3.2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27.9.2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026