

Navodilo za uporabo

Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje levofolinska kislina

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Levofolic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Levofolic
3. Kako uporabljati zdravilo Levofolic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levofolic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Levofolic in za kaj ga uporabljamo

Uporaba zdravila Levofolic v kombinaciji z metotreksatom

Zdravilo Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje spada v skupino zdravil, imenovanih antidoti. To so snovi, ki se uporabljajo med zdravljenjem raka (zdravljenjem s citostatiki), za preprečevanje toksičnosti citostatikov.

Zdravilo Levofolic se uporablja med zdravljenjem raka pri odraslih in otrocih za zmanjševanje toksičnih učinkov in preprečevanje delovanja snovi, kot je metotreksat, ki zavirajo delovanje endogene folne kisline (tako imenovanih antagonistov folne kisline). Preveliko odmerjanje antagonistov folne kisline se lahko tudi zdravi z zdravilom Levofolic.

Uporaba zdravila Levofolic v kombinaciji s 5-fluorouracilom

Pokazali so, da zdravilo Levofolic krepi delovanje nekaterih citostatikov. Zato se uporablja pri zdravljenju raka tudi za povečevanje učinkov zdravila proti raku, imenovanega 5-fluorouracil, na poškodovanje celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Levofolic

Ne uporabljajte zdravila Levofolic

- če ste alergični na levofolinsko kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate perniciozno anemijo ali drugo anemijo zaradi pomanjkanja vitamina B₁₂;
- v kombinaciji s 5-fluorouracilom pri obstoječih kontraindikacijah za 5-fluorouracil, zlasti kadar ste noseči ali dojite;
- v kombinaciji s 5-fluorouracilom, če imate hudo drisko.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Levofolic se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Splošno

Zdravilo Levofolic se sme uporabljati samo v kombinaciji s 5-fluorouracilom ali metotreksatom pod neposrednim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje pri zdravljenju raka.

Levofolinska kislina se ne sme dajati v cerebrospinalno tekočino (intratekalno), ker so pri tej vrsti zdravljenja opazili hude neželene učinke, vključno s smrtjo.

Če so vam dali nekatere citotoksične snovi (snovi, ki poškodujejo celice), kot so hidrosikarbamid, citarabin, merkaptopurin ali tiogvanin, lahko pride do makrocitoze (povečanja rdečih krvničk). Tovrstna makrocitoza se ne sme zdraviti z levofolinsko kislino.

Če imate epilepsijo, ki se zdravi z nekaterimi zdravili (fenobarbitalom, fenitoinom ali primidonom), se lahko poveča tveganje za pojav epileptičnih napadov. To je posledica zmanjšanja koncentracije zdravila proti epilepsiji v krvni plazmi. Med uporabo levofolinske kisline in po prenehanju zdravljenja bo zdravnik verjetno opravil krvne preiskave. Morda bo določil koncentracijo zdravila proti epilepsiji v krvni plazmi in po potrebi prilagodil odmerek.

Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi zdravila Levofolic v kombinaciji z metotreksatom

Vaš zdravnik bo zagotovil, da vam levofolinske kisline ne bodo dali sočasno z antagonistom folne kisline (npr. metotreksatom), ker se lahko zdravilni učinki antagonista zmanjšajo.

Zdravnik se bo tudi izogibal prevelikim odmerkom levofolinske kisline, saj lahko ovirajo protitumorsko delovanje metotreksata.

Vendar pa se nenamerno preveliko odmerjanje antagonista folne kisline, kot je na primer metotreksat, zdravi hitro in nujno.

Če že imate okvarjeno delovanje ledvic, nezadostno hidracijo ali če uporabljate nekatera zdravila proti vnetju ali bolečini (nesteroidne antirevmatike, npr. ibuprofen, diklofenak ali salicilate, na primer acetilsalicilat, kot je aspirin), se izločanje metotreksata lahko upočasnijo zaradi kopičenja tekočine, na primer v potrebušnični votlini ali v prostoru med prsnim košem in pljuči. V takih okoliščinah so lahko indicirani večji odmerki zdravila Levofolic ali dolgotrajna uporaba.

Upočasnjeno izločanje metotreksata lahko posledično učinkuje na delovanje ledvic, kar poveča ravni metotreksata v krvi.

Tudi v tem primeru vam bodo morda dali večje odmerke zdravila Levofolic ali pa bodo podaljšali dajanje levofolinske kisline.

Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi zdravila Levofolic v kombinaciji s 5-fluorouracilom

Pri kombiniranem zdravljenju s 5-fluorouracilom lahko levofolinska kislina poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov 5-fluorouracila. Najpogostejši pojavi, ki lahko omejujejo uporabljeni odmerek, so:

- zmanjšano število levkocitov,
- vnetje sluznic (npr. v ustih in/ali želodcu),
- driska.

Če imate vodeno blato dvakrat na dan in/ali vnetje sluznice želodca (blage do zmerne razjede), se morate takoj posvetovati z zdravnikom.

Če se pojavijo neželeni učinki, ki vplivajo na prebavila, vam ne glede na njihovo stopnjo ne bodo dajali kombiniranega zdravljenja s 5-fluorouracilom in levofolinsko kislino ali pa tega zdravljenja ne bodo nadaljevali.

Zlasti če se pojavi driska, vas bo zdravnik pozorno spremljal, saj se to stanje lahko hitro poslabša in se lahko pojavijo hudi neželeni učinki. Zdravnik bo nadaljeval kombinirano zdravljenje z levofolinsko kislino in 5-fluorouracilom takoj, ko simptomi v prebavilih popolnoma izginejo.

Starejši ali oslabljeni bolniki ali bolniki, ki so bili podvrženi radioterapiji, morajo biti posebej previdni, saj lahko levofolinska kislina poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov 5-fluorouracila.

Druga zdravila in zdravilo Levofolic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Pri jemanju skupaj z zdravilom Levofolic lahko pride do učinka na delovanje naslednjih zdravil: fenobarbital, primidon, fenitoin, sukcinimid (zdravila za zdravljenje epilepsije). Zdravnik bo morda pregledal ravni teh zdravil v krvi in spremenil odmerek, da prepreči povečane konvulzije (napade).

Če se zdravilo Levofolic daje sočasno z metotreksatom, lahko prepreči njegovo pravilno delovanje.

Sočasna uporaba zdravila Levofolic s 5-fluorouracilom bo povečala učinkovitost in pojav neželenih učinkov 5-fluorouracila.

Kadar se zdravilo Levofolic daje skupaj z antagonistom folne kisline (npr. kotrimoksazolom ali pirimetaminom), se lahko učinkovitost antagonista folne kisline zmanjša ali popolnoma izniči.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Malo verjetno je, da vam bi zdravnik predpisal jemanje antagonista folne kisline ali 5-fluorouracila, ko ste noseči ali dojite. Če ste med nosečnostjo ali dojenjem jemali antagoniste folne kisline, se lahko to zdravilo (Levofolic) uporablja za zmanjšanje njihovih neželenih učinkov.

Nosečnost

Ni znakov, ki bi kazali, da zdravilo Levofolic povzroča škodljive učinke, če se med nosečnostjo uporablja samo.

Če ste noseči, vam smejo dati metotreksat samo, če koristi zdravljenja odtehtajo morebitno tveganje za otroka.

Če vam kljub nosečnosti dajo metotreksat, ni omejitev pri uporabi dinatrijevega levofolinata za zmanjševanje ali odpravljanje učinkov metotreksata.

Če ste noseči, kombiniranega zdravljenja z zdravilom Levofolic in 5-fluorouracilom ne smete prejemati.

Dojenje

Pred začetkom zdravljenja z metotreksatom ali 5-fluorouracilom morate prenehati dojiti.

Samo zdravilo Levofolic se lahko uporablja med dojenjem, kadar zdravnik oceni, da je to nujno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni dokazov, da zdravilo Levofolic samo vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vaše splošno stanje je bolj pomembno kakor kakršni koli učinki zdravila Levofolic.

Zdravilo Levofolic vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Levofolic

Zdravilo Levofolic lahko pripravijo in dajejo samo usposobljeni zdravstveni delavci.

Zdravilo Levofolic se vedno daje intravensko; injicira se nerazredčeno ali pa se infundira po redčenju.

Zdravila Levofolic se ne sme dajati v cerebrospinalno tekočino (intratekalno).

Odmerek zdravila Levofolic za preprečevanje toksičnih učinkov zdravljenja z metotreksatom

Če so vam pri zdravljenju raka dali odmerek metotreksata, večji od 500 mg/m² telesne površine, vam bodo potem dali tudi levofolinsko kislino. Pri odmerkih od 100 mg/m² do 500 mg/m² metotreksata bo zdravnik pretehtal možnost uporabe levofolinske kisline.

Zdravnik bo poskrbel, da boste prejeli pravi odmerek za svojo bolezen.

Odmerek zdravila Levofolic za okrepitev citotoksičnih učinkov 5-fluorouracila

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravilom Levofolic in 5-fluorouracilom obstajajo različni režimi odmerjanja (tedenski režim, dvomesečni režim in mesečni režim).

Zdravnik bo poskrbel, da boste znotraj ustreznega režima prejeli pravi odmerek za svojo bolezen.

Če ste prejeli več zdravila Levofolic, kot bi smeli

Prevelike količine zdravila Levofolic lahko izničijo učinkovitost antagonistov folne kisline, kot je metotreksat. Če pride do prevelikega odmerjanja kombinacije 5-fluorouracila in zdravila Levofolic, je treba upoštevati navodila za ukrepanje pri prekomernem odmerjanju 5-fluorouracila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte uporabljati zdravilo Levofolic in takoj obvestite zdravnika ali pojdite v najbližji oddelek nujne pomoči, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- huda alergijska reakcija – lahko se pojavi srbeč izpuščaj (koprivnica), otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust in žrela (kar lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), občutite lahko tudi omedlevico.
To je hud neželeni učinek, zaradi česar bo morda potrebna nujna zdravniška pomoč.

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo:

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- težave s spanjem (nespečnost), razdražljivost in depresija po velikih odmerkih
- težave s prebavili (po velikih odmerkih)
- povečanje frekvence konvulzij (napadov) pri bolnikih z epilepsijo

Natrijev levofolinat v kombinaciji s 5-fluorouracilom:

Če prejimate levofolinsko kislino v kombinaciji z zdravilom proti raku, ki vsebuje fluoropirimidine, je bolj verjetno, da se bodo pri vas pojavili neželeni učinki tega drugega zdravila.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvnih celic (vključno z življenjsko nevarnimi stanji)
- vnetje (boleča otekline in rdečina) obloge črevesne stene in ust (pojavi so se življenjsko nevarna stanja)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rdečica in otekanje dlani ali podplato, kar lahko povzroči lupljenje kože (sindrom dlani in stopal)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- raven amoniaka (stranskega produkta, ki nastaja v telesu) v krvi, ki je višja od normalne

Na splošno je varnostni profil odvisen od uporabljenega režima odmerjanja 5-fluorouracila, zaradi okrepitev toksičnih učinkov, ki jih povzroča 5-fluorouracil.

Mesečni režim:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje, slabost

Drugih toksičnih učinkov, ki jih povzroča 5-fluorouracil (npr. nevrotoksičnosti), niso opazili.

Tedenski režim:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- huda driska in izsušitev, ki jo povzroči driska, kar lahko povzroči hospitalizacijo ali celo smrt

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Levofolic

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Levofolic

Zdravilna učinkovina je levofolinska kislina.

1 ml raztopine vsebuje 54,65 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 50 mg levofolinske kisline.

Ena 1-mililitrska viala vsebuje 54,65 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 50 mg levofolinske kisline.

Ena 4-mililitrska viala vsebuje 218,6 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 200 mg levofolinske kisline.

Ena 9-mililitrska viala vsebuje 491,85 mg dinatrijevega levofolinata, kar ustreza 450 mg levofolinske kisline.

Pomožne snovi so natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

Izgled zdravila Levofolic in vsebina pakiranja

Zdravilo Levofolic je bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina za injiciranje/infundiranje. Na trgu je na voljo v vialah iz brezbarvnega stekla vrste I z zamaški iz bromobutilne gume in aluminijastimi pokrovi "flip-off".

Velikosti pakiranj:

viale z 1 ml, 4 ml ali 9 ml raztopine za injiciranje/infundiranje v pakiranjih po 1 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Način in režim izdaje zdravila

H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Belgija:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Estonija:	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finska:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Francija:	Levofolate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Italija:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Litva:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Latvija:	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Nemčija:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Poljska:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Portugalska:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Slovaška:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Slovenija:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Švedska:	Natriumlevofolinat medac
Velika Britanija:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne 01. 03. 2020.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom Levofolic

Priprava raztopine za infundiranje mora potekati v aseptičnih pogojih.

Raztopina za injiciranje/infundiranje se lahko razredči z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotno) ali 5-odstotno raztopino glukoze.

Zdravilo Levofolic je združljivo s 5-fluorouracilom.

Uporabljate lahko le bistro raztopino brez vidnih delcev.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za intravensko uporabo.

Rok uporabnosti po prvem odprtju ali redčenju

Po mešanju s 5-fluorouracilom ali redčenju z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotno) ali 5-odstotno raztopino glukoze: raztopina ostane kemično in fizično stabilna 72 ur, če je shranjena pri temperaturi od 20 °C do 25 °C.

Zaradi mikrobioloških razlogov je treba zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje hranjenja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje opravilo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

Odmerjanje in način uporabe

Povečevanje citotoksičnega učinka 5-fluorouracila

Uporabljajo se različni režimi in odmerki, pri tem pa za nobeno odmerjanje niso dokazali, da je optimalno.

Pri odraslih in starejših bolnikih so pri zdravljenju napredovalega ali metastatskega kolorektalnega raka uporabljali naslednje režime zdravljenja, ki so tukaj navedeni kot primeri.

Dvomesečni režim: 100 mg/m² levofolinske kisline (= 109,3 mg/m² dinatrijevega levofolinata) z dvournim intravenskim infundiranjem, nato bolus 400 mg/m² 5-fluorouracila in 22-urno infundiranje 5-fluorouracila (600 mg /m²) dva zaporedna dneva, vsaka dva tedna, prvi in drugi dan.

Tedenski režim: 10 mg/m² levofolinske kisline (= 10,93 mg/m² dinatrijevega levofolinata) v obliki bolusne i.v. injekcije ali dvourni intravenski infundiranje 100 do 250 mg/m² levofolinske kisline (= 109,3 mg/m² do 273,25 mg/m² dinatrijevega levofolinata) in 500 mg/m² 5-fluorouracila v obliki i.v. bolusne injekcije na sredi ali ob koncu infundiranja dinatrijevega levofolinata.

Mesečni režim: 10 mg /m² levofolinske kisline (= 10,93 mg/m² dinatrijevega levofolinata) v obliki bolusne i.v. injekcije ali dvourni intravenski infundiranje 100 do 250 mg /m² levofolinske kisline (= 109,3 mg/m² do 273,25 mg/m² dinatrijevega levofolinata), nato takoj 425 ali 370 mg/m² 5-fluorouracila v obliki i.v. bolusne injekcije pet zaporednih dni.

Pri kombiniranem zdravljenju s 5-fluorouracilom bo morda treba prilagoditi odmerek 5-fluorouracila in interval brez zdravljenja glede na stanje bolnika, klinični odziv in toksične učinke, ki omejujejo odmerek, kot je navedeno v informacijah o zdravilu za 5-fluorouracil. Zmanjšanje odmerka dinatrijevega levofolinata ni potrebno.

Število ponovitev ciklov zdravljenja je odvisno od zdravnikove presoje.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi teh kombinacij ni.

Reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom pri zdravljenju z metotreksatom

Režim odmerjanja reševalnega zdravljenja z dinatrijevim levofolinatom je odvisen predvsem od odmerjanja in načina uporabe zmernega ali velikega odmerka metotreksata, zato pri reševalnem zdravljenju protokol odmerjanja metotreksata narekuje režim odmerjanja dinatrijevega levofolinata. Zato se je pri odmerjanju in načinu uporabe dinatrijevega levofolinata najbolje sklicevati na uporabljeni protokol za odmerjanje zmernega ali velikega odmerka metotreksata.

Naslednje smernice so lahko primer režimov, ki se uporabljajo pri odraslih, starejših bolnikih in otrocih:

Pri bolnikih s sindromi malabsorpcije ali drugimi boleznimi prebavil, pri katerih enteralna absorpcija ni zagotovljena, je treba reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom izvajati parenteralno. Odmerke, večje od 12,5 do 25 mg levofolinske kisline, je treba dajati parenteralno zaradi nasičene enteralne absorpcije dinatrijevega levofolinata.

Reševalno zdravljenje z dinatrijevim levofolinatom je nujno, kadar se metotreksat daje v odmerkih, ki presegajo 500 mg/m² telesne površine, pri odmerkih od 100 do 500 mg/m² telesne površine pa je treba pretehtati možnost reševalnega zdravljenja.

Odmerek in trajanje reševalnega zdravljenja z dinatrijevim levofolinatom sta odvisna predvsem od vrste in odmerjanja zdravljenja z metotreksatom, pojava simptomov toksičnosti in posameznikove zmogljivosti izločanja metotreksata. Praviloma je prvi odmerek levofolinske kisline 7,5 mg (3-6 mg/m²), daje pa se 12 do 24 ur (največ 24 ur) po začetku infundiranja metotreksata. V 72-urnem obdobju se isti odmerek daje vsakih 6 ur. Po več parenteralnih odmerkih se lahko začne zdravljenje s peroralnim odmerjanjem.

Poleg uporabe levofolinske kisline so pomembni tudi ukrepi, ki zagotavljajo hitro izločanje metotreksata.

Ti ukrepi so:

- a) alkalinizacija urina, ki zagotavlja vrednost pH pri urinu nad 7,0, pred infundiranjem metotreksata (za povečanje topnosti metotreksata in njegovih presnovkov);
- b) vzdrževanje količine izločenega urina 1.800 – 2.000 cm³/m²/24 h s povečanjem vnosa tekočine po peroralni ali intravenski poti drugi, tretji in četrti dan po zdravljenju z metotreksatom;
- c) koncentracijo metotreksata v plazmi, sečninski dušik v krvi in kreatinin je treba meriti drugi, tretji in četrti dan.

Te ukrepe je treba izvajati, dokler se raven metotreksata v plazmi ne zmanjša na manj kot 10⁻⁷ molov (0,1 μM).

Pri nekaterih bolnikih se lahko upočasnijo izločanje metotreksata. To je lahko posledica kopičenja v tretjem prostoru (kot na primer pri ascitesu ali pleuralnem izlivu), ledvične insuficience ali neustrezne hidracije. V takih okoliščinah so lahko indicirani večji odmerki dinatrijevega levofolinata ali

dolgotrajna uporaba. Pri bolnikih, pri katerih pride do zapoznelega zgodnjega izločanja metotreksata, se zelo verjetno razvije reverzibilna ledvična odpoved.

48 ur po začetku infundiranja metotreksata je treba izmeriti preostalo koncentracijo metotreksata. Če je preostala koncentracija metotreksata $> 0,5 \mu\text{mol/l}$, je treba odmerjanje dinatrijevega levofolinata prilagoditi skladno z naslednjo tabelo:

Koncentracija preostalega metotreksata 48 ur po začetku dajanja metotreksata:	Dodatna količina levofolinske kisline, ki jo je treba odmerjati 48 ur vsakih 6 ur ali dokler se koncentracija metotreksata ne zmanjša 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 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2