

## Bipacksedeln: Information till användaren

### Natriumlevofolinat medac 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

levofolinsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Natriumlevofolinat medac är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Natriumlevofolinat medac
3. Hur du använder Natriumlevofolinat medac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Natriumlevofolinat medac ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Natriumlevofolinat medac är och vad det används för**

Levofolinsyra som finns i Natriumlevofolinat medac kan också vara godkänd för att behandla andra sjukdomar som inte nämns i denna produktinformation. Fråga läkare, apoteks- eller annan hälso- och sjukvårdspersonal om du har ytterligare frågor och följ alltid deras instruktion.

#### **Användning av Natriumlevofolinat medac i kombination med metotrexat**

Natriumlevofolinat medac tillhör en grupp av läkemedel som kallas antidoter. Dessa är substanser som används vid cancerbehandling med cellgifter (cytostatikabehandling) för att motverka toxiciteten (giftigheten) hos cellgifterna.

Natriumlevofolinat medac används vid behandling av cancer hos vuxna och barn. Det minskar toxiciteten hos vissa ämnen som kallas folsyraantagonister, till exempel metotrexat, genom att motverka dem. Folsyraantagonisterna minskar effekten av det kroppsegna ämnet folsyra. En överdos av folsyraantagonister kan också behandlas med Natriumlevofolinat medac.

#### **Användning av Natriumlevofolinat medac i kombination med 5-fluorouracil**

Det har visat sig att Natriumlevofolinat medac ökar effekten hos vissa cellgifter. Därför används den även vid cancerbehandling för att öka den cellskadande effekten av ett cancerläkemedel som heter 5-fluorouracil.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Natriumlevofolinat medac**

##### **Använd inte Natriumlevofolinat medac**

- om du är allergisk mot levofolinsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du har blodbrist till följd av vitamin B<sub>12</sub>-brist;
- i kombination med 5-fluorouracil om det finns medicinska skäl till att du inte ska använda 5-fluorouracil, framför allt om du är gravid eller ammar;
- i kombination med 5-fluorouracil om du har svår diarré.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Natriumlevofolinat medac.

### *Allmänt*

Natriumlevofolinat medac ska endast användas i kombination med 5-fluorouracil eller metotrexat under direkt övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Levofolinsyra får inte ges direkt i ryggmärgsvätskan (intratekalt), eftersom man har sett svåra biverkningar, inklusive dödsfall, vid denna typ av behandling.

Om du får vissa cellgifter (cellskadande substanser), till exempel hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin och tioguanin, kan du utveckla makrocytos (förstorade röda blodkroppar). Sådan makrocytos får inte behandlas med levofolinsyra.

Om du har epilepsi och behandlas med vissa läkemedel (fenobarbital, fenytoin eller primidon), kan det finnas en ökad risk för anfall. Det beror på att koncentrationen av epilepsimedicinerna i din blodplasma sjunker. Din läkare kommer förmodligen att ta blodprover på dig medan du behandlas med levofolinsyra och även sedan behandlingen avslutats. Då mäter man koncentrationen av epilepsiläkemedlet i blodplasman och justerar dosen vid behov.

### *Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av Natriumlevofolinat medac i kombination med metotrexat*

Din läkare kontrollerar att du inte får levofolinsyra precis samtidigt med en folsyraantagonist (t.ex. metotrexat), eftersom effekten av behandlingen med antagonisten då skulle kunna försämrats.

Din läkare kommer också att undvika alltför höga doser av levofolinsyra, eftersom de skulle kunna göra att den tumörmotverkande effekten hos metotrexatet försämrats.

En person som av misstag får en överdos av en folsyraantagonist som metotrexat ska dock omedelbart få akut medicinsk hjälp.

Om du redan har nedsatt njurfunktion, för lite vätska i kroppen (är uttorkad) eller om du använder vissa läkemedel mot inflammation eller smärta (så kallade NSAID-medel som ibuprofen, diklofenak eller salicylater som acetylsalicylsyra, till exempel Magnecyl) kan utsöndringen av metotrexat försenas genom att det ansamlas vätska bland annat i bukhålan eller i utrymmet mellan bröstkorgen och lungan.

Under sådana omständigheter kan det vara befogat att ge högre doser av Natriumlevofolinat medac eller med en längre behandlingstid.

Om utsöndringen av metotrexat fördröjs kan njurfunktionen i sin tur påverkas, vilket kommer att öka metotrexathalterna i blodet.

Även i sådana fall kan du få högre doser av Natriumlevofolinat medac eller behandlas med levofolinsyra under längre tid.

### *Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av Natriumlevofolinat medac i kombination med 5-fluorouracil*

När levofolinsyra används tillsammans med 5-fluorouracil i en kombinationsbehandling kan risken öka för toxiska ("giftiga") effekter av 5-fluorouracil. De vanligaste symptomen, som kan göra att dosen måste minskas är:

- minskat antal vita blodkroppar,
- inflammation i slemhinnorna (t.ex. i munnen och/eller magsäcken),
- diarré.

**Om du får vattnig avföring två gånger om dagen och/eller inflammation i slemhinnan i magen (lätta till måttliga sår), ska du genast kontakta din läkare.**

Du får inte börja med kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och levofolinsyra och inte heller fortsätta med kombinationsbehandling, om du får några biverkningar från magtarmkanalen, oavsett hur svåra de är.

Speciellt om du får diarré kommer läkaren att övervaka dig mycket noggrant, eftersom ditt tillstånd snabbt kan försämrans och du kan få allvarliga biverkningar. När symptomen från magtarmkanalen har upphört fullständigt, kommer läkaren att låta dig påbörja eller fortsätta med en kombinationsbehandling med levofolinsyra och 5-fluorouracil.

Äldre eller svaga patienter, eller patienter som tidigare har fått strålbehandling, ska vara särskilt försiktiga, eftersom levofolinsyra kan öka risken för toxiska effekter av 5-fluorouracil.

### **Andra läkemedel och Natriumlevofolinat medac**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Effekten av följande läkemedel kan påverkas om de tas tillsammans med Natriumlevofolinat medac: fenobarbital, primidon, fenytoin, succinimid (läkemedel mot epilepsi). Läkaren kan kontrollera halten av dessa läkemedel i blodet och ändra dosen för att förhindra ökat antal anfall (kramper).

Vid samtidig metotrexatbehandling kan effekten av Natriumlevofolinat medac försämrans.

Samtidig användning av Natriumlevofolinat medac och 5-fluorouracil ökar cellgiftseffekten och biverkningarna av 5-fluorouracil.

När Natriumlevofolinat medac ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen minskas eller helt neutraliseras.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är inte troligt att läkaren ber dig ta/använda en folsyraantagonist eller 5-fluorouracil när du är gravid eller ammar. Om du emellertid har tagit/använt en folsyraantagonist under graviditet eller amning, kan detta läkemedel (Natriumlevofolinat medac) användas för att minska dess biverkningar.

#### *Graviditet*

Det finns ingenting som tyder på att Natriumlevofolinat medac, om det ges ensamt, skulle ha skadliga effekter om det ges under graviditet.

Om du är gravid ska du endast ges metotrexat om nyttan med din behandling väger tyngre än riskerna för ditt barn.

Om du får metotrexat trots att du är gravid kan man obegränsat använda dinatriumlevofolinat för att minska eller upphäva effekterna av metotrexat.

Om du är gravid får du inte behandlas med en kombination av Natriumlevofolinat medac och 5-fluorouracil.

#### *Amning*

Du måste sluta amma innan behandling med metotrexat eller 5-fluorouracil påbörjas.

Natriumlevofolinat medac kan användas ensamt under amning, när det anses behövas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att Natriumlevofolinat medac i sig skulle påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner. Ditt allmäntillstånd har större betydelse än eventuella effekter av Natriumlevofolinat medac.

Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Natriumlevofolinat medac innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du använder Natriumlevofolinat**

### **Natriumlevofolinat medac får endast färdigställas och ges av utbildad sjukvårdspersonal.**

Natriumlevofolinat medac ska alltid ges i ett blodkärl, antingen utspätt som injektion eller som infusion (dropp) efter spädning.

### **Natriumlevofolinat medac får inte ges i ryggmärgsvätskan (intratekalt).**

#### *Dos av Natriumlevofolinat medac för att förhindra toxiska symptom vid metotrexatbehandling*

Om du får en metotrexatdos på mer än 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta i samband med cancerbehandling, måste du också få levofolinsyra efteråt. Vid doser på 100-500 mg/m<sup>2</sup> metotrexat kan din läkare överväga att ge dig levofolinsyra.

Din läkare ser till att du får den dos som är lämplig vid din sjukdom.

#### *Dos av Natriumlevofolinat medac för att öka cellgiftseffekterna av 5-fluorouracil*

Det finns olika behandlingsscheman för kombinationsbehandling av Natriumlevofolinat medac och 5-fluorouracil (en gång per vecka, två gånger per månad eller en gång per månad).

Din läkare ser till att du får korrekt dos för din sjukdom och med lämpliga intervall.

### **Om du får mer Natriumlevofolinat medac än avsett**

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel eller om t.ex. ett barn fått i sig läkemedlet av misstag kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen (tel. 112) för bedömning av risken samt rådgivning.

Mycket stora mängder av Natriumlevofolinat medac kan upphäva effekten av folsyraantagonister som metotrexat. Vid en eventuell överdosering av kombinationen av 5-fluorouracil och Natriumlevofolinat medac ska anvisningarna vid överdosering av 5-fluorouracil följas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Natriumlevofolinat medac och kontakta omedelbart läkare eller uppsök närmaste akutmottagning om du upplever något av följande symtom:

#### *Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):*

- svår allergisk reaktion – du kan drabbas av plötsligt kliande utslag (nässelsefeber), svullnad i händer, fötter, fotleder, ansikte, läppar, mun eller svalg (som kan leda till svälj- eller andningssvårigheter) och det kan kännas som du håller på att svimma.

Detta är en allvarlig biverkning. Du kan behöva akut vård.

Andra biverkningar som kan förekomma:

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):*

- feber

*Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):*

- sömnproblem (insomni), oro och depression efter höga doser
- problem med matsmältningssystemet (efter höga doser)
- ökad förekomst av krampanfall hos patienter med epilepsi

Natriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil

Om du får levofolinsyra i kombination med ett cancerläkemedel som innehåller fluoropyrimidiner är det mer troligt att du upplever någon av följande biverkningar av detta andra läkemedel.

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- minskat antal blodkroppar (inklusive livshotade tillstånd)
- inflammation (smärtsam svullnad och rodnad) i mag-tarmkanalens och munnens slemhinna (livshotande tillstånd har förekommit)

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)*

- rodnad och svullnad av handflatorna eller fotsulorna som kan leda att huden fjällar (hand-fotsyndrom)

*Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):*

- högre än normala halter av ammoniak (en nedbrytningsprodukt som kroppen bildar) i blodet

Säkerhetsprofilen kan påverkas beroende på vilket behandlingsschema som används för 5-fluorouracil, eftersom cellgiftseffekterna hos 5-fluorouracil förstärks.

När läkemedlen ges en gång per månad

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- kräkningar, illamående

Någon förstärkning av andra toxiska effekter orsakade av 5-fluorouracil (t.ex. neurotoxicitet som är skadligt för nervsystemet) har inte setts.

När läkemedlen ges en gång per vecka

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- svår diarré samt uttorkning (som kan bero på diarré) och som leda till inläggning på sjukhus och ibland även till döden

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 5. Hur Natriumlevofolinat medac ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP” och på kartongen efter ”Utg. dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levofolinsyra.

1 ml lösning innehåller 54,65 mg dinatriumlevofolinat, vilket motsvarar 50 mg levofolinsyra.

En injektionsflaska med 1 ml innehåller 54,65 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 50 mg levofolinsyra.

En injektionsflaska med 4 ml innehåller 218,6 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 200 mg levofolinsyra.

En injektionsflaska med 9 ml innehåller 491,85 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 450 mg levofolinsyra.

Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Natriumlevofolinat medac är en klar, färglös till svagt gulaktig lösning avsedd för injektion/infusion. Den saluförs i injektionsflaskor av ofärgade typ I-glas med proppar av brombutylgummi och ”flip-off” kapsyler av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

Injektionsflaskor med 1 ml, 4 ml eller 9 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

### Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Belgien:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Estland:	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finland:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Frankrike:	Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Italien:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Lettland:	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Litauen:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Polen:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

---

pal (SE) Natriumlevofolinat medac 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 09/2020

Portugal:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Slovakien:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Slovenien:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Storbritannien:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
Sverige:	Natriumlevofolinat medac
Tyskland:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

## **Denna bipacksedel ändrades senast**

2020-09-01

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Anvisningar för användning och hantering av Natriumlevofolinat medac**

Beredning av infusionslösning måste ske under aseptiska förhållanden.

Injektions-/infusionsvätskan, lösning kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Natriumlevofolinat medac är kompatibel med 5-fluorouracil.

Lösningen får endast användas om den är klar och fri från synliga partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För intravenös användning.

Hållbarhet efter första öppnande eller spädning

Efter blandning med 5-fluorouracil eller spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning:

Beredd lösning har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 72 timmar vid 20-25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör dock produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden efter beredning och förvaringsbetingelserna före användning. Förvaringstiden bör normalt ej överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

### **Dosering och administreringsätt**

#### **För att öka cytotoxiciteten hos 5-fluorouracil**

Olika regimer och olika doser används utan att någon viss dos har visats vara den optimala. Följande regimer har använts till vuxna och äldre för behandling av avancerad eller metastaserande kolorektal cancer och ges här som exempel.

Regim med administrering två gånger per månad: 100 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) i intravenös infusion under två timmar, följt av en bolusinjektion på 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil och en 22-timmars infusion av 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) under två dagar i följd, varannan vecka, på dag 1 och dag 2.

Regim med administrering en gång per vecka: 10 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en bolusinjektion eller 100-250 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 109,3-273,25 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en i.v. infusion under 2 timmar plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som en i.v. bolusinjektion mitt i eller efter infusionen av dinatriumlevofolinat.

**Regim med administrering en gång per månad:** 10 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en i.v. bolusinjektion eller 100-250 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 109,3-273,25 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en i.v. infusion under 2 timmar omedelbart följt av 425 mg/m<sup>2</sup> eller 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som en i.v. bolusinjektion, under 5 dagar i följd.

Vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil kan 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet behöva modifieras beroende på patientens tillstånd, det kliniska svaret och den dosbegränsande toxiciteten som finns angiven i produktinformationen för 5-fluorouracil. Någon reduktion av dinatriumlevofolinatdosen krävs ej.

Antalet behandlingscykler beslutas av behandlande läkare.

#### *Pediatrik population*

Inga data om användning av dessa kombinationer finns tillgängliga.

### **Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat vid metotrexatbehandling**

Eftersom dosregimen vid rescue-behandling med dinatriumlevofolinat är mycket starkt beroende av dosering och administreringsväg för medelhögdos- eller högdosbehandlingen med metotrexat, är det metotrexatprotokollet som avgör dosregimen för rescue-behandlingen med dinatriumlevofolinat. Det är därför bäst att utgå från det använda protokollet för medelhögdos- eller högdosbehandling med metotrexat, när man bestämmer dosering och administreringsväg för dinatriumlevofolinat.

Följande riktlinjer kan åskådliggöra de regimer som används till vuxna, äldre och barn:

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat måste administreras parenteralt till patienter med malabsorptionssyndrom eller andra gastrointestinala sjukdomar där enteral absorption ej kan garanteras.

Doser över 12,5-25 mg levofolinsyra bör ges parenteralt på grund av att den enterala absorptionen av dinatriumlevofolinat kan nå en mättnad.

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat är nödvändig när metotrexat ges i doser över 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan.

Dos och duration för rescue-behandling med dinatriumlevofolinat beror främst på typ av metotrexatbehandling och dosering, eventuell förekomst av toxicitetssymptom och den individuella utsöndringskapaciteten med avseende på metotrexat. Som regel är den första dosen levofolinsyra 7,5 mg (3-6 mg/m<sup>2</sup>) som ges 12-24 timmar (högst 24 timmar) efter det att metotrexatinfusionen påbörjats. Samma dos ges med 6 timmars intervall under en tid av 72 timmar. Efter ett antal parenterala doser kan behandlingen ändras till den peroral formen.

Utöver administrering av dinatriumlevofolinat är det viktigt att vidta åtgärder för att säkerställa en snabb metotrexatutsöndring.

Dessa åtgärder inbegriper:

a. Alkalinisering av urinen så att urin-pH ligger över 7,0 innan metotrexatinfusionen påbörjas (för att öka lösligheten av metotrexat och dess metaboliter).

b. Upprätthållande av en urinutsöndring på 1 800-2 000 cc/m<sup>2</sup>/24 h genom förhöjd peroral eller intravenös vätsketillförsel på dag 2, 3 och 4 efter metotrexatbehandlingen.

c. Mätning av metotrexatkonzentrationen i plasma, urea och kreatinin på dag 2, 3 och 4.

Dessa mätningar måste fortgå till dess plasmametotrexatnivån understiger 10<sup>-7</sup> molar (0,1 µM).



Hos vissa patienter kan man se en fördröjd metotrexatutsöndring. Detta kan bero på ackumulering i ett "tredje rum" (vilket ses vid exempelvis ascites eller pleuraeffusion), njurinsufficiens eller inadekvat hydrering. Under sådana förhållanden kan högre doser av dinatriumlevofolinat eller längre administreringstid vara indicerad. Patienter med fördröjd tidig metotrexatelimination har hög sannolikhet att utveckla reversibel njursvikt.

Fyrtioåttio timmar efter det att metotrexatinfusionen inleddes skall man mäta halten återstående metotrexat. Om halten återstående metotrexat är  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$ , bör dosen av dinatriumlevofolinat anpassas enligt följande tabell:

Halten återstående metotrexat i blodet 48 timmar efter det att metotrexatadministreringen inleddes:	Ytterligare mängd levofolinsyra att administrera var 6:e timme i 48 timmar eller till dess halten metotrexat understiger $0,05 \mu\text{mol/l}$ :
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	$7,5 \text{ mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	$50 \text{ mg/m}^2$
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	$100 \text{ mg/m}^2$