

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 54,65 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 50 mg kwasu l-folinowego.

Jedna fiolka o pojemności 1 ml zawiera 54,65 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 50 mg kwasu l-folinowego.

Jedna fiolka o pojemności 4 ml zawiera 218,6 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 200 mg kwasu l-folinowego.

Jedna fiolka o pojemności 9 ml zawiera 491,85 mg l-folinianu disodu odpowiadającego 450 mg kwasu l-folinowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Lekko żółty, przezroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

L-folinian disodowy jest wskazany w:

- zmniejszaniu objawów toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i u dzieci,
- w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

L-folinian disodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym

Leczenie l-folinianem disodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem jest zarezerwowane dla lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu skojarzonym folinianami z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.

Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazania dawki uważanej za optymalną. Poniższe schematy stosowane u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego, podano jako przykładowe.

Schemat dwumiesięczny: dawka 100 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 109,3 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym dwie godziny, po którym następuje bolus w dawce 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu i trwający 22-godziny wlew 5-fluorouracylu (600 mg/m² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tygodnie w dniu 1. i 2.

Schemat tygodniowy: dawka 10 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny plus 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego w połowie wlewu lub po zakończeniu wlewu l-folinianu disodu.

Schemat miesięczny: dawka 10 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego podczas 5 kolejnych dni.

W przypadku skojarzenia z 5-fluorouracylem, może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania 5-fluorouracylu i przerwy pomiędzy cyklami leczenia, zależnie od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczających dawkę objawów toksyczności, podanych w charakterystyce produktu leczniczego 5-fluorouracylu. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki l-folinianu disodu.

Liczba zastosowanych ponownych cykli zależy od decyzji lekarza.

Dzieci i młodzież

Dane nie są dostępne na temat stosowania takich terapii skojarzonych.

Ochronne stosowanie l-folinianu disodu podczas leczenia metotreksatem

Ponieważ leczenie ochronne l-folinianem disodu zależy w dużym stopniu od dawkowania i drogi podania dużych i średnich dawek metotreksatu, schemat leczenia metotreksatem jest wyznacznikiem dawkowania w leczeniu ochronnym l-folinianem disodu. Dlatego też dawkowanie i drogę podania l-folinianu disodu najlepiej dostosować do zastosowanych dużych lub średnich dawek i sposobu podawania w schemacie leczenia metotreksatem.

Poniższe wytyczne mogą służyć za przykład schematów stosowanych u dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci:

U pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, l-folinian disodu należy podawać pozajelitowo, gdyż wchłanianie jelitowe nie jest gwarantowane.

Dawki powyżej 12,5 – 25 mg kwasu l-folinowego należy podawać pozajelitowo w związku z możliwością nasycenia wchłaniania jelitowego l-folinianu disodu.

Podawanie l-folinianu disodu jest konieczne, gdy metotreksat stosuje się w dawkach większych niż 500 mg/m² pc. Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach 100 mg - 500 mg/m² pc., należy rozważyć podanie l-folinianu disodu.

Dawkowanie i czas trwania leczenia ochronnego zależą od zastosowanego schematu leczenia metotreksatem, wystąpienia objawów działań toksycznych i indywidualnej zdolności do wydalania metotreksatu. Dawka początkowa kwasu l-folinowego z zasady wynosi 7,5 mg (3-6 mg/m² pc.) i podawana jest 12–24 godz. (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu wlewu metotreksatu. Taką samą dawkę powtarza się co 6 godzin w ciągu 72 godzin. Po podaniu kilkunastu dawek pozajelitowo można rozpocząć podawanie doustne.

Oprócz podawania l-folinianu disodu ważne jest podjęcie działań zapewniających szybkie wydalanie metotreksatu.

Takie działania obejmują:

- a. Alkaliczację moczu, tak aby pH było większe niż 7,0 przed wlewem metotreksatu (w celu zwiększenia rozpuszczalności metotreksatu i jego metabolitów).
- b. Utrzymanie wydalania moczu na poziomie 1800–2000 cm³/m²/24 godziny za pomocą zwiększenia objętości płynów podawanych doustnie lub dożylnie w dniach 2., 3. i 4. po podaniu metotreksatu.
- c. Należy mierzyć stężenie metotreksatu w osoczu, stężenia azotu mocznikowego we krwi (ang. blood urea nitrogen, BUN) i stężenie kreatyniny w dniach 2., 3. i 4.
Takie pomiary należy kontynuować aż do osiągnięcia stężenia metotreksatu w osoczu poniżej 10⁻⁷ moli (0,1 μmol).

U niektórych pacjentów może wystąpić opóźnione wydalanie metotreksatu. Przyczyną tego może być kumulacja płynu w trzeciej przestrzeni (obserwowana np. w postaci puchliny brzusznej lub wysięku do opłucnej), niewydolność nerek lub niedostateczne nawodnienie pacjenta. W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki l-folinianu disodu lub wydłużone podawanie. U pacjentów, u których występuje opóźnione początkowe wydalanie metotreksatu, może wystąpić odwracalna niewydolność nerek.

Czterdzieści osiem godzin po rozpoczęciu wlewu metotreksatu należy określić stężenie resztkowe metotreksatu. Jeśli jest większe niż > 0,5 μmol/l, należy dostosować dawkowanie l-folinianu disodu w następujący sposób:

Stężenie resztkowe metotreksatu we krwi 48 godzin po rozpoczęciu podawania metotreksatu:	Dodatkowa dawka kwasu l-folinowego podawana co 6 godzin przez 48 godzin aż do uzyskania wartości stężenia metotreksatu poniżej 0,05 μmol/l:
≥ 0,5 μmol/l	7,5 mg/m ² pc.
≥ 1,0 μmol/l	50 mg/m ² pc.
≥ 2,0 μmol/l	100 mg/m ² pc.

Sposób podawania

L-folinian disodu jest podawany dożylnie bez rozcieńczenia we wstrzyknięciu lub w postaci infuzji po rozcieńczeniu. **L-folinianu disodu nie wolno podawać dooponowo.**

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zdiagnozowana nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

L-folinian disodu nie jest odpowiedni do leczenia niedokrwistości złośliwej lub innych postaci niedokrwistości spowodowanych niedoborem witaminy B₁₂. Pomimo możliwości remisji hematologicznej, nadal postępuje progresja objawów neurologicznych.

L-folinian sodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie jest wskazany w przypadku:

- istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu
- ciężkiej biegunki.

Leczenia l-folinianem sodu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy o jakimkolwiek nasileniu aż do zupełnego ustąpienia takich objawów. Należy szczególnie obserwować pacjentów z biegunką aż do ustąpienia biegunki, ponieważ może nastąpić gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta prowadzące do zgonu (patrz również punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

Odnosnie stosowania l-folinianu sodu z metotreksatem lub 5-fluorouracylem w okresie ciąży i karmienia piersią patrz punkt 4.6 oraz charakterystyki produktów leczniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

L-folinian sodu należy podawać wyłącznie dożylnie, nierozcieńczony w postaci wstrzyknięcia lub jako wlew po rozcieńczeniu. Leku nie wolno podawać dooponowo.

Dooponowe podanie kwasu folinowego po dooponowym przedawkowaniu metotreksatu zakończyło się zgonem pacjenta.

Informacje ogólne

L-folinian sodu należy stosować z metotreksatem lub 5-fluorouracylem wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii.

Leczenie l-folinianem sodu może maskować objawy niedokrwistości złośliwej lub innych niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂.

Wiele leków cytotoksycznych – pośrednich lub bezpośrednich inhibitorów syntezy DNA (hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina) – prowadzi do makrocytozy. Takich przypadków makrocytozy nie należy leczyć l-folinianem sodu.

Pacjenci z napadami padaczkowymi

U pacjentów z napadami padaczkowymi, leczonych fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem lub imidami kwasu bursztynowego istnieje ryzyko zwiększenia częstości napadów w związku ze zmniejszeniem stężenia przeciwpadaczkowego produktu leczniczego w osoczu. Podczas podawania i po zakończeniu podawania l-folinianu sodu zaleca się obserwację kliniczną, ewentualne monitorowanie stężeń w osoczu oraz, jeśli konieczne, modyfikację dawki przeciwpadaczkowego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

L-folinian sodu /5-fluorouracyl

W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem toksyczność 5-fluorouracylu może być zwiększona lub zmieniona przez l-folinian sodu, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku lub wycieńczonych. Do najczęściej występujących objawów należy leukopenia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej i (lub) biegunka, która może ograniczać dawkę. Podczas stosowania l-folinianu sodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, dawkę 5-fluorouracylu należy częściej zmniejszać w przypadku wystąpienia objawów toksyczności niż w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii.

Objawy działania toksycznego na przewód pokarmowy są częściej obserwowane i mogą być bardziej nasilone, a nawet zagrażać życiu (szczególnie zapalenie jamy ustnej i biegunka). W ciężkich przypadkach leczenie polega na odstawieniu 5-fluorouracylu i l-folinianu sodu i leczeniu wspomagającym lekami podawanymi dożylnie.

Terapii skojarzonej 5-fluorouracylem/l-folinianem sodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować u pacjentów z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, niezależnie od ich nasilenia, aż do całkowitego ustąpienia wszystkich takich objawów.

Biegunka może być objawem działania toksycznego na przewód pokarmowy i w związku z tym pacjenci z biegunką muszą pozostawać pod ścisłą obserwacją aż do całkowitego ustąpienia objawów, ponieważ może nastąpić gwałtowne pogorszenie stanu klinicznego prowadzące do zgonu. Jeśli pojawi się biegunka i (lub) zapalenie jamy ustnej wskazane jest zmniejszenie dawki 5-fluorouracylu aż do całkowitego ustąpienia objawów. Na takie działania toksyczne są podatni szczególnie pacjenci w podeszłym wieku i w złym stanie ogólnym, związanym z chorobą. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia takich pacjentów.

Pacjentów należy pouczyć, aby niezwłocznie kontaktowali się ze swoim lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi zapalenie jamy ustnej (łagodne lub umiarkowane wrzody) i (lub) biegunka (wodniste stolce lub wypróżnienia) dwa razy dziennie (patrz również punkt 4.2).

Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, wycieńczonych lub pacjentów, którzy byli poddani wstępnej radioterapii, ponieważ takim pacjentom może zagrażać większe ryzyko ciężkich działań toksycznych. U takich pacjentów zaleca się rozpoczęcie leczenia zmniejszoną dawką 5-fluorouracylu.

L-folinian sodu/metotreksat

Z wyjątkiem przypadków przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (patrz poniżej) l-folinianu sodu nie należy podawać jednocześnie z przeciwnowotworowymi antagonistami kwasu foliowego (np. metotreksat) w celu zmiany lub przerwania klinicznych działań toksycznych, ponieważ działanie terapeutyczne antagonistów może być zniesione. Szczegółowe informacje dotyczące zmniejszenia działania toksycznego metotreksatu podano w charakterystyce produktu leczniczego metotreksatu.

Przypadkowe przedawkowanie antagonistów folianów takich jak metotreksat należy niezwłocznie leczyć jako nagły przypadek wymagający udzielenia pomocy doraźnej. W miarę wydłużania czasu pomiędzy podaniem metotreksatu a ochronnym zastosowaniem l-folinianu sodu maleje skuteczność l-folinianu sodu w zapobieganiu toksyczności metotreksatu. Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy jest istotne dla określenia optymalnej dawki i czasu trwania leczenia l-folinianem sodu. Opóźnione wydalanie metotreksatu może być powodowane przez kumulację w trzeciej przestrzeni (tj. puchlina brzuszna, wysięk do opłucnej), niewydolność nerek, niedostateczne nawodnienie pacjenta lub podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub salicylanów. W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki l-folinianu sodu lub wydłużone podawanie.

L-folinian sodu nie wpływa na niehematologiczne działania toksyczne metotreksatu takie jak nefrotoksyczność, wynikająca z wytrącania się metotreksatu i (lub) metabolitu w nerkach. U pacjentów z opóźnionym początkowym wydalaniem metotreksatu, istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia odwracalnej niewydolności nerek i wszystkich działań toksycznych związanych ze stosowaniem metotreksatu (patrz informacje podane w charakterystyce produktu leczniczego metotreksatu). Obecność istniejącego wcześniej lub wywołanego przez metotreksat zaburzenia czynności nerek potencjalnie wiąże się z opóźnieniem wydalania metotreksatu i może zwiększać potrzebę zastosowania większych dawek lub wydłużenia podawania l-folinianu sodu.

Należy unikać nadmiernych dawek l-folinianu sodu, ponieważ może to pogarszać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów w OUN, gdzie l-folinian sodu gromadzi się po wielokrotnym podaniu.

Oporność na metotreksat w wyniku zmniejszenia transportu przez błonowy oznacza również oporność na leczenie ochronne kwasem folinowym, ponieważ obydwa produkty lecznicze wykorzystują taki sam mechanizm transportu.

W przypadku wystąpienia nieprawidłowych badań laboratoryjnych lub klinicznych działań toksycznych zawsze należy brać pod uwagę możliwość stosowania przez pacjenta innych produktów leczniczych, które wchodzi w interakcje z metotreksatem (np. produkty lecznicze, które mogą zakłócać eliminację metotreksatu lub wiązanie z albuminami osocza).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

L-folinian sodu jest antidotum dla antagonistów kwasu foliowego – np. dla metotreksatu. Po zastosowaniu metotreksatu, przedawkowanie l-folinianu sodu może prowadzić do utraty skuteczności leczenia metotreksatem (nadmierne działanie ochronne).

W przypadku podawania l-folinianu sodu wraz z antagonistą kwasu foliowego (np. kotrymoksazol, pirymetamina) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być zmniejszona lub całkowicie zniesiona.

Wykazano, że równoczesne podawanie l-folinianu sodu i 5-fluorouracylu zwiększa skuteczność i działanie toksyczne 5-fluorouracylu.

Zagrażające życiu biegunki obserwowano po podaniu 600 mg/m² pc. 5-fluorouracylu (bolus podawany dożylnie raz w tygodniu) wraz z l-folinianem sodu. Podczas stosowania l-folinianu sodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem, dawkę 5-fluorouracylu częściej należy zmniejszać niż w przypadku stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

L-folinian sodu może zmniejszać działanie leków przeciwpadaczkowych: fenobarbitalu, prymidonu, fenytoiny oraz imidów kwasu bursztynowego i może zwiększać częstość napadów padaczkowych (może występować zmniejszenie stężenia w osoczu enzymatycznych induktorów przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, ponieważ zwiększeniu ulega metabolizm w wątrobie w związku z tym, że foliany są jednym ze współczynników) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich badań z właściwą grupą kontrolną z udziałem kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Nie prowadzono na zwierzętach żadnych oficjalnych badań toksycznego wpływu l-folinianu sodu na reprodukcję. Brak jest doniesień, czy kwas folinowy wywołuje szkodliwe działania po podaniu u kobiet w ciąży. Metotreksat można stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku ścisłych wskazań, po dokładnym rozważeniu korzyści dla matki z zastosowania produktu leczniczego i ewentualnego ryzyka dla płodu. Jeśli leczenie metotreksatem lub innymi antagonistami folianów jest zastosowane pomimo ciąży, nie ma ograniczeń do stosowania l-folinianu sodu w celu zmniejszenia toksyczności lub zapobiegania działaniu metotreksatu.

Stosowanie 5-fluorouracylu jest generalnie przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią. Dotyczy to również terapii skojarzonej l-folinianu sodu z 5-fluorouracylem.

Należy zapoznać się z informacjami podanymi w charakterystykach produktów leczniczych zawierających metotreksat, innych antagonistów folianów i 5-fluorouracyl.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy l-folinian sodu przenikają do mleka ludzkiego. Podczas karmienia piersią można zastosować l-folinian sodu w monoterapii, jeśli jest to konieczne zgodnie ze wskazaniami terapeutycznymi.

Jednak zarówno metotreksat i 5-fluorouracyl przenikają do mleka ludzkiego i obie substancje czynne są przeciwwskazane podczas karmienia piersią. Przed rozpoczęciem takiego leczenia konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu samego kwasu folinowego na płodność i ogólną zdolność reprodukcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

L-folinian sodu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ogólny stan zdrowia pacjenta może mieć większe znaczenie niż wpływ tego produktu leczniczego.

4.8 Działania niepożądane

Częstości

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Wszystkie wskazania terapeutyczne

Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Bardzo rzadko</u> Reakcje uczuleniowe obejmujące reakcje rzekomoanafilaktyczne/anafilaktyczne i pokrzywka
Zaburzenia psychiczne	<u>Rzadko</u> Bezsenna, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Rzadko</u> Zwiększenie częstości napadów u pacjentów z padaczką (patrz również punkt 4.5)
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Rzadko</u> Zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często</u> Zgłaszano gorączkę po podaniu l-folinianu sodu w postaci roztworu do wstrzykiwań

W leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem

Zazwyczaj profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem w związku z nasilaniem działań toksycznych wywoływanych przez 5-fluorouracyl.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Niewydolność szpiku kostnego, w tym przypadki śmiertelne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Nieznana</u> Hiperamonemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zapalenie błony śluzowej, w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie warg. Odnotowano przypadki śmiertelne spowodowane zapaleniem błony śluzowej.

Schemat miesięczny:

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Wymioty i nudności
----------------------------	--

Brak nasilenia innych działań toksycznych wywołanych stosowaniem 5-fluorouracylu (np. neurotoksyczność).

Schemat tygodniowy:

Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka z wyższymi stopniami toksyczności i odwodnienie wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon
----------------------------	---

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych następstw u pacjentów, którym podano znacznie większe dawki l-folinianu sodu niż dawka zalecana.

Brak swoistego antidotum.

Przedawkowanie l-folinianu sodu podczas stosowania metotreksatu może być przyczyną zmniejszenia skuteczności metotreksatu (nadmierne leczenie ochronne).

Jeśli nastąpi przedawkowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z l-folinianem sodu, należy postępować zgodnie z instrukcjami w przypadku przedawkowania 5-fluorouracylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych, kod ATC: V 03 AF

Mechanizm działania

Kwas l-folinowy jest formylową pochodną kwasu tetrahydrofoliowego tj. czynną postacią kwasu folinowego. Kwas l-folinowy jest biologicznie czynnym l-izomerem racemicznego kwasu folinowego. Uczestniczy w różnych procesach metabolizmu, m.in. w syntezie puryny, syntezie nukleotydów pirymidynowych i w metabolizmie aminokwasów.

Działanie farmakodynamiczne

Biochemiczne uzasadnienie leczenia ochronnego dla metotreksatu z zastosowaniem l-folinianu disodu

Kwas l-folinowy jest często stosowany w celu zmniejszenia toksycznego działania i zapobiegania działaniu antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat. Kwas l-folinowy i antagoniści kwasu foliowego mają ten sam nośnik w transporcie przez błony komórkowe i rywalizują o wejście do komórki, co pobudza wpływ antagonistów folianów. Ponadto kwas l-folinowy chroni komórki przed działaniem antagonistów folianów poprzez uzupełnienie niedoboru folianów. Kwas l-folinowy nie wymaga zredukowania przez enzym reduktazy dihydrofolianu. W związku z tym służy za źródło niezredukowanego folianu H4 przed zmniejszeniem; może zatem ominąć blokadę antagonistów folianów reduktazy dihydrofolianu i stanowić źródło różnych postaci koenzymów kwasu foliowego.

Biochemiczne uzasadnienie stosowania l-folinianu disodu z 5-fluorouracylem

5-fluorouracyl może hamować syntezę DNA poprzez wiązanie z enzymem syntetazy tymidylanowej. Podawanie l-folinianu disodu z 5-fluorouracylem powoduje powstawanie stabilnego kompleksu trzeciorzędowego, składającego się z syntetazy tymidylanowej, 5-fluorodeoksy-urydynomonofosforanu i 5,10-metylotetrahydrofolianu. Prowadzi to do zwiększonej blokady syntetazy tymidylanowej ze zwiększonym hamowaniem biosyntezy DNA, powodując zwiększenie działania cytotoksycznego w porównaniu do stosowania 5-fluorouracylu w monoterapii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

L-folinian disodu jest bio-odpowiednikiem l-folinianu wapnia oraz racemicznej postaci folinianu disodu pod względem stężenia w osoczu kwasu l-folinowego i głównego czynnego metabolitu, kwasu 5-metylo-tetrahydrofoliowego, po podaniu dożylnym takiej samej dawki molowej czynnego izomeru.

Dystrybucja

Kwas l-folinowy wiąże się z białkami osocza w ok. 27%. Objętość dystrybucji wynosi około 17,5 litra.

Metabolizm

Czynna izomerowa postać kwasu l-folinowego (kwas l-5-formylo-czterohydrofoliowy) jest szybko metabolizowany do kwasu 5-metylo-tetrahydrofoliowego w wątrobie. Zakłada się, że taka konwersja nie wiąże się z obecnością reduktazy dihydrofolianu.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym około 20% dawki jest wydalane z moczem w niezmienionej postaci jako kwas l-folinowy. Klirens kwasu l-folinowego wynosi około 205 ml/min. Po podaniu dożylnym okres półtrwania kwasu l-folinowego i aktywnego metabolitu, kwasu 5-metylotetrafoliowego wynosi odpowiednio 0,5 godziny i 6,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań toksyczności stosowania w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Wszystkie dostępne informacje, mające znaczenie dla lekarzy wystawiających recepty na lek podano w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Kwas solny (do regulacji pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po wymieszaniu z 5-fluorouracylem lub rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy (patrz punkt 6.6):

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku przez 72 godzin w temperaturze 20–25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W innym przypadku użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania produktu leczniczego przed zastosowaniem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2–8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań: fiołki zawierające 1 ml, 4 ml lub 9 ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji w opakowaniach po 1 lub 5 fiołek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Levofolic jest podawany dożylnie bez rozcieńczenia we wstrzyknięciu lub po rozcieńczeniu podczas infuzji. Przygotowanie roztworu do infuzji należy wykonać w warunkach aseptycznych. Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji można rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy.

Produkt leczniczy Levofolic jest zgodny z 5-fluorouracylem.

Stosować wyłącznie roztwór nie zawierający widocznych cząstek.

Wyłącznie do jednokrotnego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14626

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.05.2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.03.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2016