

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji *Acidum levofolinicum*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest Levofolic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Levofolic
3. Jak stosować Levofolic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Levofolic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Levofolic i w jakim celu się go stosuje

##### Stosowanie Levofolic w skojarzeniu z metotreksatem

Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji należy do grupy leków zmniejszających toksyczność leków przeciwnowotworowych. Są to leki stosowane podczas leczenia raka (leczenie cytostatyczne) w celu zapobiegania toksyczności cytostatyków.

Levofolic jest stosowany w leczeniu raka u dorosłych i u dzieci w celu zmniejszenia toksyczności i zapobiegania działaniu takich leków jak metotreksat, który hamuje działanie endogennego kwasu foliowego (dlatego jest nazywany antagonistą kwasu foliowego). Przedawkowanie antagonistów kwasu foliowego można również leczyć lekiem Levofolic.

##### Stosowanie Levofolic w skojarzeniu z 5-fluorouracylem

Wykazano, że lek Levofolic zwiększa działanie niektórych cytostatyków. Dlatego też jest stosowany w leczeniu raka w celu zwiększenia uszkodzenia komórek przez lek przeciwnowotworowy pod nazwą 5-fluorouracyl.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem Levofolic

##### Kiedy nie stosować leku Levofolic

- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas l-folinowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- u pacjenta z niedokrwistością złośliwą lub inną niedokrwistością z niedoboru witaminy B<sub>12</sub>,
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu, w szczególności u kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, jeśli u pacjenta występuje ciężka biegunka.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Levofolic należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

##### Informacje ogólne

Lek Levofolic należy stosować wyłącznie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem pod bezpośrednim nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu raka.

Kwasu l-folinowego nie wolno podawać do płynu rdzeniowego (dooponowo), ponieważ zgłaszano silne działania niepożądane, w tym zgon, w związku z takim leczeniem.

Jeśli pacjent jest leczony określonymi lekami cytotoksycznymi (uszkodzającymi komórki) takimi jak hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina, u pacjenta może rozwinąć się makrocytemia (powiększenie czerwonych krwinek). Takich przypadków makrocytemii nie należy leczyć kwasem l-folinowym.

W przypadku pacjentów z napadami padaczkowymi, leczonych określonymi lekami (fenobarbital, fenytoiną lub prymidonem), może istnieć ryzyko zwiększenia częstości napadów. Wynika to ze zmniejszenia stężenia leków przeciwpadaczkowych w osoczu krwi pacjenta. Lekarz prowadzący będzie prawdopodobnie wykonywać badania krwi podczas leczenia kwasem l-folinowym i po zakończeniu takiego leczenia. Można określić stężenie leku przeciwpadaczkowego w osoczu krwi i jeśli konieczne dostosować dawkę.

*Specjalne środki ostrożności podczas stosowania leku Levofolic w terapii skojarzonej z metotreksatem*  
Lekarz prowadzący zapewni, aby kwasu l-folinowego nie podawano pacjentowi jednocześnie z antagonistami kwasu foliowego (np. z metotreksatem), ponieważ działanie lecznicze antagonisty może być zmniejszone.

Ponadto lekarz będzie unikać nadmiernych dawek kwasu l-folinowego, ponieważ może to pogorszyć działanie przeciwnowotworowe metotreksatu.

Niemniej przypadkowe przedawkowanie antagonisty kwasu foliowego takiego jak metotreksat będzie natychmiast leczone jako przypadek nagły wymagający leczenia doraźnego.

Wydalanie metotreksatu może być opóźnione w związku z kumulacją płynów np. w jamie otrzewnowej lub w przestrzeni pomiędzy klatką piersiową a płucami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nieprawidłowo nawodnionych lub stosujących określone leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne np. ibuprofen, diklofenak lub salicylany takie jak kwas acetylosalicylowy).

W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki leku Levofolic lub wydłużenie okresu podawania.

Opóźnienie wydalania metotreksatu może z kolei wpływać na czynność nerek powodując zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi.

W takim przypadku pacjent może otrzymać większe dawki leku Levofolic lub okres podawania kwasu l-folinowego może zostać wydłużony.

*Specjalne środki ostrożności podczas stosowania leku Levofolic w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem*

W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem kwas l-folinowy może zwiększać ryzyko działań toksycznych 5-fluorouracylu. Do najczęściej występujących objawów, które mogą ograniczać dawkę należą:

- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- zapalenie błon śluzowych (np. w jamie ustnej i [lub] w żołądku),
- biegunka.

**Jeśli u pacjenta występują wodniste stolce dwa razy dziennie i (lub) zapalenie błon śluzowych żołądka (łagodne lub umiarkowane wrzody), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.**

Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego niezależnie od ich nasilenia, pacjentowi nie będzie podany 5-fluorouracyl w terapii skojarzonej z kwasem l-folinowym ani taka terapia nie będzie kontynuowana.

W szczególności, jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, pacjent będzie objęty ścisłą obserwacją, ponieważ stan pacjenta może szybko ulec pogorszeniu i mogą nastąpić ciężkie działania niepożądane. Po całkowitym ustąpieniu objawów ze strony przewodu pokarmowego można będzie rozpocząć lub wznowić leczenie 5-fluorouracylem w terapii skojarzonej z kwasem l-folinowym.

Pacjenci w podeszłym wieku lub w ciężkim stanie lub pacjenci, którzy byli poddani radioterapii powinni zachować szczególną ostrożność, ponieważ kwas l-folinowy może zwiększać ryzyko toksycznego działania 5-fluorouracylu.

### **Lek Levofolic a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Działanie następujących leków może być zmienione, jeśli jednocześnie stosowany jest Levofolic : fenobarbital, prymidon, fenytoina i imidy kwasu bursztynowego (leki stosowane w leczeniu padaczki). Lekarz może skontrolować stężenie tych leków we krwi oraz zmienić dawkę, aby zapobiec nasileniu drgawek (napadów).

Jeśli Levofolic jest podawany jednocześnie z metotreksatem, wówczas może zaburzyć prawidłowe działanie tego leku.

Równoczesne stosowanie Levofolic z 5-fluorouracylem zwiększa skuteczność i działania niepożądane 5-fluorouracylu.

W przypadku podawania leku Levofolic wraz z antagonistą kwasu foliowego (np. kotrymoksazol, pirymetamina) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być zmniejszona lub całkowicie zniesiona.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jest mało prawdopodobne, że lekarz zaleci przyjmowanie/stosowanie antagonisty kwasu foliowego lub 5-fluorouracylu w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jednakże, jeśli pacjentka przyjmowała/stosowała antagonistę kwasu foliowego w okresie ciąży lub karmienia piersią, ten lek (Levofolic) może zostać zastosowany do złagodzenia działań niepożądanych.

#### *Ciąża*

Brak jest doniesień, że Levofolic wywołuje szkodliwe działania po podaniu u kobiet w ciąży.

W przypadku kobiet w ciąży metotreksat jest podawany wyłącznie wtedy, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.

Nie ma ograniczeń do stosowania l-folinianu sodu w celu zmniejszenia lub zapobiegania działaniu metotreksatu u kobiet w ciąży.

Pacjentkom w ciąży nie wolno podawać leku Levofolic w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem.

#### *Karmienie piersią*

Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub 5-fluorouracylem należy przerwać karmienie piersią.

Można stosować Levofolic w monoterapii podczas karmienia piersią, jeśli jest to konieczne.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak dowodów wskazujących, że Levofolic w monoterapii ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ogólny stan pacjenta ma większe znaczenie niż wpływ powodowany przez Levofolic.

### 3. Jak stosować Levofolic

**Za przygotowanie i podanie leku Levofolic odpowiada wyłącznie wyszkolony personel medyczny.**

Levofolic jest podawany dożylnie bez rozcieńczenia we wstrzyknięciu lub po rozcieńczeniu podczas infuzji.

**Nie wolno podawać leku Levofolic do rdzenia kręgowego (dooponowo).**

*Dawka leku Levofolic w celu zapobiegania objawom toksyczności podczas leczenia metotreksatem*  
Pacjentom otrzymującym metotreksat przeciwnowotworowo w dawce większej niż 500 mg/m<sup>2</sup> pc. należy podać kwas l-folinowy po podaniu metotreksatu. Lekarz może również rozważyć podanie kwasu l-folinowego, w przypadku stosowania metotreksatu w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc. – 500 mg/m<sup>2</sup> pc.

Dostosowanie dawki do stanu pacjenta spoczywa na lekarzu.

*Dawka leku Levofolic w celu zwiększenia działania cytotoksycznego 5-fluorouracylu*

Stosowane są różne schematy leczenia lekiem Levofolic w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem (schemat tygodniowy, dwumiesięczny i miesięczny).

Odpowiedzialność za dostosowanie dawki do stanu pacjenta w ramach odpowiedniego schematu leczenia spoczywa na lekarzu.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Levofolic**

Nadmierna ilość leku Levofolic może eliminować skuteczność antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat. Jeśli nastąpi przedawkowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z lekiem Levofolic, należy postępować zgodnie z instrukcjami w przypadku przedawkowania 5-fluorouracylu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z niżej wymienionych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie leku Levofolic i skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do najbliższego oddziału ratunkowego.

*Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10 000)*

- Ciężkie reakcje uczuleniowe – u pacjenta może nagle pojawić się swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, ust, jamy ustnej lub gardła (który może spowodować trudności z połykaniem lub oddychaniem) oraz pacjent może mieć wrażenie, że zaraz zemdleje.  
Jest to poważne działanie niepożądane, które może wymagać natychmiastowej opieki lekarskiej.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić:

*Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 100):*

- gorączka.

*Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 1 000):*

- trudności ze spaniem (bezsenność), pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek,
- problemy ze strony układu trawiennego (po podaniu dużych dawek),
- zwiększenie częstości występowania drgawek (napadów) u pacjentów z padaczką.

#### L-folinian sodowy w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem

W przypadku stosowania kwasu l-folinowego w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi zawierającymi fluoropirymidyny istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia następujących działań niepożądanych drugiego leku.

*Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):*

- spadek liczby komórek krwi (w tym stany zagrażające życiu),
- zapalenie (bolesny obrzęk i zaczerwienienie) błony śluzowej jelit i jamy ustnej (występowały stany zagrażające życiu).

*Często (może dotyczyć mniej niż 1 pacjenta na 10):*

- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszw stóp, które mogą powodować złuszczenie skóry (zespół dłoniowo-podeszwowy).

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

- przekraczające normę stężenie amoniaku we krwi (produkt przemiany materii wytwarzany przez organizm).

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

#### Schemat miesięczny:

*Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):*

- wymioty, nudności.

Nie obserwowano nasilenia innych działań toksycznych wywołanych stosowaniem 5-fluorouracylu (np. neurotoksyczności).

#### Schemat tygodniowy:

*Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10):*

- ciężka biegunka i odwodnienie, które może być spowodowane biegunką, wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać Levofolic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Levofolic

Substancją czynną leku jest kwas l-folinowy.

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

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

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

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

Pozostałe składniki leku to sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Levofolic i co zawiera opakowanie

Levofolic jest przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtym roztworem do wstrzykiwań/infuzji. Lek jest dostępny w fiolkach bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej, aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań:

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

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

#### <Podmiot odpowiedzialny:>

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Niemcy

#### <Wytwórca: >

<medac>

<Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH>

<Theaterstr. 6>

<22880 Wedel>

<Niemcy>

<lub tylko Francja>

medac s.a.s.  
23 rue Pierre Gilles de Gennes  
69007 Lyon, Francja

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

Belgia	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Dania	Levofolininsyre "medac" 50 mg/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
Estonia	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finlandia	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Francja	Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Hiszpania	Ácido levofolínico medac 50 mg/ml solución inyetable y para perfusión
Litwa	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Łotwa	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/ infūzijai
Niemcy	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Norwegia	Levofolinsyre medac 50 mg/ml injeksjons-/infusionsvæske, oppløsning
Polska	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Portugalia	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Słowacja	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Słowenia	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Szwecja	Natriumlevofolinat medac
Wielka Brytania	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
Włochy	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 03/2016.**

-----  
Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**Instrukcja dotycząca przygotowania do stosowania leku Levofolic**

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

Do podawania dożylnego.

**Okres ważności po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu**

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

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku przez 72 godziny 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°C–8°C, jeśli rozcieńczenie nie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

## **Dawkowanie i sposób podawania**

### **Zwiększenie cytotoksyczności 5-fluorouracylu**

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

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

Schemat miesięczny: dawka 10 mg/m<sup>2</sup> pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m<sup>2</sup> pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m<sup>2</sup> pc. do 273,25 mg/m<sup>2</sup> pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m<sup>2</sup> 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 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, gdy 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/m<sup>2</sup> pc. Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach 100 mg – 500 mg/m<sup>2</sup> pc., należy rozważyć podanie l-folinianu disodu.

Dawkowanie i czas trwania leczenia ochronnego zależy 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/m<sup>2</sup> 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 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>/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, 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<sup>-7</sup> 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:

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