

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 54,65 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 50 mg levofoliinihappoa.

Yksi 1 ml:n injektio-pullo sisältää 54,65 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 50 mg levofoliinihappoa.

Yksi 4 ml:n injektio-pullo sisältää 218,6 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 200 mg levofoliinihappoa.

Yksi 9 ml:n injektio-pullo sisältää 491,85 mg dinatriumlevofolinaattia, joka vastaa 450 mg levofoliinihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infusioneste, liuos

Hieman kellertävä, kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dinatriumlevofolinaatti on indisoitu käytettäväksi

- foolihapon antagonistien kuten metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi ja estämään niiden vaikutusta sytotoksisessa hoidossa sekä yliannostustapauksissa aikuisilla ja lapsilla;
- yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytotoksisessa hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dinatriumlevofolinaatti yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytotoksisessa hoidossa

Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa saavat antaa yksinomaan lääkärit, joilla on kokemusta folinaattien ja 5-fluorourasiilin yhdistämisestä sytotoksisessa hoidossa.

Käytössä on eri hoito-ohjelmia ja annoksia mutta minkään annoksen ei ole osoitettu olevan optimaalinen. Alla on lueteltu esimerkkejä hoito-ohjelmista, joita on käytetty pitkälle edenneen tai metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa aikuisilla ja iäkkäillä potilailla.

Kaksi kertaa kuukaudessa tapahtuva hoito: 100 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) kahden tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen 400 mg/m²:n bolusannos 5-fluorourasiilia ja 22 tunnin mittainen infuusio 5-fluorourasiilia (600 mg/m²) kahtena perättäisenä päivänä, joka toinen viikko päivinä 1 ja 2.

Viikkoannostus: 10 mg/m² levofoliinihappoa (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 100 - 250 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² - 273,25 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) 2 tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona kesellä dinatriumlevofolinaatti-infuusiota tai sen päätyttyä.

Kuukausiannostus: 10 mg/m² levofoliinihappoa (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 100 - 250 mg/m² levofoliinihappoa (= 109,3 mg/m² - 273,25 mg/m² dinatriumlevofolinaattia) 2 tunnin mittaisena laskimonsisäisenä infuusiona, jonka jälkeen välittömästi 425 tai 370 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona 5 perättäisenä päivänä.

Yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin kanssa saattaa olla välttämätöntä muuttaa 5-fluorourasiilin annosta ja hoitojen väliin jäävää aikaa riippuen potilaan tilasta, kliinisestä vasteesta ja annosta rajoittavasta toksisuudesta, siten kuin 5-fluorourasiilin tuotetiedoissa on selostettu. Dinatriumlevofolinaatin annosta ei ole tarpeen alentaa.

Toistettavien hoitajaksojen lukumäärä on hoitavan lääkärin päätettävissä.

Pediatriset potilaat

Tietoja näiden yhdistelmien käytöstä ei ole saatavana.

Dinatriumlevofolinaattisuojaus metotreksaattihoidossa

Koska dinatriumlevofolinaattisuojauksen annos riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keskisuurina tai suurina annoksina, metotreksaattihoidon protokolla määrää dinatriumlevofolinaattisuojauksen annosohjeet. Siksi dinatriumlevofolinaatin annostus ja antotapa on parasta perustaa keskisuuri- ja suuriannoksiseen metotreksaattiprotokollaan.

Seuraavat ohjeet kuvaavat aikuisilla, iäkkäillä potilailla ja lapsilla käytettyjä hoito-ohjelmia:

Dinatriumlevofolinaattisuojaus on toteutettava parenteraalisesti annostellen potilailla, joilla on malabsorptio-oireyhtymiä tai muita gastrointestinaalisia sairauksia, joissa enteraalista imeytymistä ei voida varmistaa.

Yli 12,5 – 25 mg:n suuriset levofoliinihappoannokset tulee antaa parenteraalisesti dinatriumlevofolinaatin saturoituvan enteraalisen imeytymisen vuoksi.

Dinatriumlevofolinaattisuojaus on välttämätöntä kun metotreksaattia annetaan käyttämällä annoksia jotka ylittävät 500 mg/m² kehon pinta-alaa kohti ja sen antamista tulee harkita, kun käytetään annoksia 100 mg – 500 mg/m² kehon pinta-alaa kohti.

Dinatriumlevofolinaatin suojaushoidon annos ja kesto aika riippuvat pääasiassa metotreksaattihoidon tyypistä ja annostuksesta, toksisuusoireiden esiintymisestä ja metotreksaatin yksilöllisestä erityskapasiteetista. Yleensä levofoliinihapon ensimmäinen annos on 7,5 mg (3 - 6 mg/m²), joka annetaan 12 – 24 tunnin (viimeistään 24 tunnin) kuluttua metotreksaatti-infusion aloittamisesta. Sama annos annetaan 6 tunnin välein koko 72 tunnin jakson ajan. Useiden parenteraalisten annosten jälkeen hoito voidaan vaihtaa suun kautta annettavaan muotoon.

Dinatriumlevofolinaatin annostelun lisäksi ovat metotreksaatin nopean erittymisen varmistavat toimenpiteet tärkeitä.

Näitä toimenpiteitä ovat:

a. Virtsan alkaloiminen (metotreksaatin ja sen metaboliittien liukenemisen lisäämiseksi), jotta virtsan pH ennen metotreksaatti-infuusiota on suurempi kuin 7,0.

b. Huolehdittava, että virtsamäärä on 1800 – 2000 ml/m²/24 h lisäämällä suun kautta tai laskimonsisäisesti annosteltavia nesteitä metotreksaattihoidon jälkeisinä päivinä 2, 3 ja 4.

c. Plasman metotreksaattipitoisuus sekä veren ureatyyppi (BUN) ja kreatiniini tulee mitata päivinä 2, 3 ja 4.

Näitä toimenpiteitä on jatkettava kunnes metotreksaatin plasmapitoisuus on vähemmän kuin 10⁻⁷ mol/l (0,1 µM).

Joillakin potilailla voidaan todeta metotreksaatin erittymisen pitkittymistä. Tämä voi johtua kertymisestä kolmanteen tilaan (esim. askiitti tai pleuraeffuusio), munuaisten vajaatoiminnasta tai riittämättömästä nesteytyksestä. Tällaisissa olosuhteissa saattavat suuremmat dinatriumlevofolinaattiannokset tai pidennetty annostelu olla tarpeen. Munuaisten vajaatoiminnan palautuva kehittyminen on todennäköistä potilailla, joilla metotreksaatin alkuerittyminen on pitkittynyttä.

Metotreksaatin residuaalitaso tulee mitata kun metotreksaatti-infuusion aloittamisesta on kulunut 48 tuntia. Jos jäljellä oleva metotreksaattitaso on > 0,5 µmol/l, dinatriumlevofolinaatin annokset tulee sovittaa seuraavan taulukon mukaisesti:

Jäljellä olevan metotreksaatin taso veressä 48 tunnin kuluttua metotreksaatin annostelun aloittamisesta:	Levofoliinihapon lisäannoksia on annosteltava 6 tunnin välein 48 tunnin ajan kunnes metotreksaattitasot ovat alle 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m ²

Antotapa

Dinatriumlevofolinaatti annetaan laskimoon joko laimentamattomana injektiona tai laimennuksen jälkeen infuusiona. **Dinatriumlevofolinaattia ei saa antaa intratekaalisesti.**

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Dinatriumlevofolinaatti ei sovellu pernisiioosin anemian tai muiden B₁₂-vitamiinin puutoksesta aiheutuvien anemioiden hoitoon. Vaikka hematologisia remissioita voi tapahtua, neurologiset ilmentymät pysyvät progressiivisina.

Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä on vasta-aiheinen:

- kun potilaalla ennestään on 5-fluorourasiilihoidon vasta-aiheita
- kun potilas sairastaa vakavaa ripulia.

Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa tai jatkaa potilailla, joilla on minkä tahansa vakavuusasteisia gastrointestinaalisen toksisuuden oireita kunnes nämä oireet ovat täysin hävinneet. Ripulia sairastavia potilaita täytyy tarkkailla erityisen huolellisesti kunnes ripuli on ohi, sillä kuolemaan johtavaa nopeaa kliinistä huonontumista voi esiintyä (ks. myös kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Dinatriumlevofolinaatin käytöstä yhdessä metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imetyksen aikana, ks. kohta 4.6 sekä metotreksaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dinatriumlevofolinaattia tulee antaa vain laskimonsisäisesti, joko laimentamattomana injektion muodossa tai laimentamisen jälkeen infuusiona, eikä sitä saa annostella intratekaalisesti.

Kuolemantapauksia on raportoitu, kun foliinihappoa on annosteltu intratekaalisesti metotreksaatin intratekaalisen yliannostuksen jälkeen.

Yleistä

Dinatriumlevofolinaattia yhdessä metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa tulee käyttää ainoastaan syövän hoidossa käytettävien kemoterapeuttisten aineiden käyttöön tottuneen lääkärin valvonnassa.

Dinatriumlevofolinaattihoito saattaa peittää pernisioidin anemian tai muita B₁₂-vitamiinin puutoksesta aiheutuvia anemioita.

Monet - DNA:n synteesiä suoraan tai epäsuorasti estävät - sytotoksiset lääkevalmisteet (hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini, tioguaaniini) aiheuttavat makrosytoosia. Tällaista makrosytoosia ei saa hoitaa dinatriumlevofolinaatilla.

Epilepsiapotilaat

Epilepsialääkevalmisteiden pienentyneen plasmapitoisuuden takia fenobarbitaali-, fenytoiini-, primidoni- tai suksinimidihoidon saaneilla epilepsiapotilailla on lisääntynyt kohtausten esiintymistiheyden riski. Dinatriumlevofolinaatin annostelun aikana ja annostelun lopettamisen jälkeen suositellaan kliinistä tarkkailua, mahdollisesti plasmapitoisuuksien tarkkailua, ja tarpeen mukaan epilepsialääkevalmisteen annoksen säätämistä (ks. kohta 4.5).

Dinatriumlevofolinaatti/5-fluorourasiili

5-fluorourasiilin yhdistelmähoitossa dinatriumlevofolinaatti saattaa voimistaa 5-fluorourasiilin toksisuusprofiilia tai tehoa, varsinkin iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla. Yleisimpiä ilmentymiä ovat leukopenia, mukosiitti, stomatiitti ja/tai ripuli, mikä saattaa rajoittaa annosta. Kun dinatriumlevofolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, 5-fluorourasiilin annosta on toksisuustapauksissa pienennettävä enemmän kuin silloin kun 5-fluorourasiilia käytetään yksinään.

Gastrointestinaalista toksisuutta havaitaan useammin ja se voi olla vakavampaa tai jopa hengenvaarallista (erityisesti stomatiitti ja ripuli). Vakavissa tapauksissa hoitona on 5-fluorourasiilin ja dinatriumlevofolinaatin annostelun lopettaminen ja laskimonsisäisesti annettava tukihoito.

5-fluorourasiilin/dinatriumlevofolinaatin yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa eikä ylläpitää potilailla, joilla esiintyy gastrointestinaalisen toksisuuden oireita, vakavuudesta riippumatta, kunnes kaikki nämä oireet ovat täysin hävinneet.

Koska ripuli saattaa olla gastrointestinaalisen toksisuuden merkki, ripulia sairastavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti kunnes oireet ovat täysin hävinneet, sillä kuolemaan johtavaa ripulin nopeaa kliinistä pahentumista voi esiintyä. Jos ripulia ja/tai stomatiittia esiintyy, suositellaan 5-fluorourasiilin annoksen pienentämistä kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Erityisesti ikääntyneet sekä potilaat, joiden fyysinen kunto sairauden takia on huono, ovat alttiita näille toksisuuksille. Sen takia näiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Potilaita tulee kehottaa neuvottelemaan välittömästi hoitavan lääkärisä kanssa, jos stomatiittia (lieviä ja keskivaikeita haavaumia) ja/tai ripulia (löysä uloste) esiintyy kaksi kertaa päivässä (ks. myös kohta 4.2).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa ikääntyneitä tai heikkokuntoisia potilaita, jotka ovat saaneet preliminaarista sädehoitoa, sillä näillä potilailla saattaa olla vakavan toksisuuden lisääntynyt riski. Näillä potilailla on suositeltavaa aloittaa hoito pienennetyllä 5-fluorourasiilannoksella.

Dinatriumlevofolinaatti/metotreksaatti

Dinatriumlevofolinaattia ei saa antaa samanaikaisesti antineoplastisen foolihapon antagonistin (esim. metotreksaatin) kanssa kliinisen toksisuuden muuttamiseksi tai keskeyttämiseksi, sillä se saattaa mitätöidä antagonistin vaikutuksen muissa kuin foolihapon ja antagonistin yliannostustapauksessa (ks. alla).

Ks. metotreksaatin toksisuuden vähentämistä koskevia yksityiskohtia metotreksaatin valmisteyhteenvedosta.

Folaatin antagonistin, esim. metotreksaatin, tahaton yliannostus tulee hoitaa nopeasti lääketieteellisenä hätätapauksena. Jos aikaväli metotreksaatin annostelun ja dinatriumlevofolinaatin suojaushoidon välillä kasvaa, dinatriumlevofolinaatin teho toksisuuden ehkäisyssä vähenee. Seerumin metotreksaattipitoisuuden tarkkailu on tärkeää, jotta voidaan päättää dinatriumlevofolinaattihoidon optimaalinen annos ja kesto. Metotreksaatin pitkittyneen erittymisen syynä voi olla kolmannen alueen nestekerääntyminen (esim. askiitti, pleuraalinen effuusio), munuaisten vajaatoiminta, riittämätön nesteytys tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) tai salisyalaattien anto. Tällaisissa tapauksissa voi olla aiheellista dinatriumlevofolinaatin suuremmat annokset tai pidennetty annostelu-aika.

Dinatriumlevofolinaatilla ei ole vaikutusta metotreksaatin ei-hematologisiin toksisuuksiin, esim. munuaistoksisuus, koska metotreksaatti ja/tai metaboliitti saostuu munuaisissa.

Munuaisten vajaatoiminnan palautuva kehittyminen ja kaikki metotreksaattiin liittyvät toksisuudet ovat todennäköistä potilailla, joilla metotreksaatin alkuerittyminen on pitkittynyt (ks. metotreksaatin valmisteyhteenvedosta). Jo olemassa oleva tai metotreksaatin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta liittyy potentiaalisesti metotreksaatin pitkittyneeseen erittymiseen ja voi lisätä dinatriumlevofolinaatin suurempien annosten tai pidentyneen käytön tarvetta.

Liian suuria dinatriumlevofolinaattiannoksia tulee välttää, sillä ne saattavat huonontaa metotreksaatin syöpää estävää vaikutusta, erityisesti keskushermostotuumoreissa, joissa dinatriumfolinaatti keräytyy toistuvien hoitokurien jälkeen.

Solukalvojen läpi tapahtuvan kulkeutumisen vähentymisestä johtuva metotreksaattiresistenssi tarkoittaa myös resistenssiä foliinihapon suojaushoidolle, sillä kuljetusjärjestelmä on sama kummallakin lääkevalmisteella.

Kun havaitaan epänormaaleja laboratorioarvoja tai kliinistä toksisuutta, on aina otettava huomioon se mahdollisuus, että potilas ottaa muita lääkevalmisteita, joilla on yhteisvaikutuksia metotreksaatin kanssa (esim. lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa metotreksaatin erittymiseen tai seerumin albumiiniin sitoutumiseen).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dinatriumlevofolinaatti on foolihapon antagonistien - esim. metotreksaatin - vasta-aine. Metotreksaatin käytön jälkeinen dinatriumlevofolinaatin yliannostus saattaa johtaa metotreksaattihoidon vaikutuksen menetykseen (“ylisuojaus”).

Kun dinatriumlevofolinaattia annetaan yhdessä foolihapon antagonistin (esim. kotrimoksatsoli, pyrimetamiini) kanssa, foolihapon antagonistin teho saattaa joko vähentyä tai se voi täysin neutralisoitua.

Dinatriumlevofolinaatin annon samanaikaisesti 5-fluorourasiilin kanssa on osoitettu lisäävän 5-fluorourasiilin tehoa ja sytotoksisuutta. Hengenvaarallisia ripulitapauksia on havaittu, jos 600 mg/m² 5-fluorourasiilia (laskimonsisäinen bolusannos kerran viikossa) on annettu yhdessä dinatriumlevofolinaatin kanssa. Kun dinatriumlevofolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdistelmänä, 5-fluorourasiiliannosta täytyy pienentää enemmän kuin silloin kun 5-fluorourasiilia käytetään yksinään (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Dinatriumlevofolinaatti saattaa heikentää epilepsialääkkeiden vaikutusta: fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja suksinamidit, ja saattaa lisätä kohtauksien esiintyvyyttä (entsyymaattisten induktorien antikonvulsivisten lääkevalmisteiden plasmatasot saattavat alentua, sillä maksametabolia lisääntyy folaattien ollessa yksi osatekijä) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty raskaana olevilla tai imettävillä naisilla. Dinatriumlevofolinaatilla ei ole suoritettu mitään formaalisia eläimillä tehtyjä lisääntymiseen kohdistuvia toksisuustutkimuksia. Ei ole saatu osoitusta siitä, että foliinihapolla olisi haittavaikutuksia, jos sitä annostellaan raskauden aikana. Raskauden aikana metotreksaattia tulee annostella ainoastaan tiukasti käyttöaiheiden mukaisesti, jolloin lääkevalmisteesta koituvaa hyötyä äidille tulee verrata sikiölle mahdollisesti aiheutuvaan vaaraan. Jos metotreksaatti- tai muuta folaattiantagonistihoitoa annetaan raskaudesta huolimatta, mitään dinatriumlevofolinaatin käyttöä koskevia rajoituksia ei ole toksisuuden vähentämiseksi tai vaikutusten ehkäisemiseksi.

5-fluorourasiilin käyttö on yleensä vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana; tämä pätee myös dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmäkäyttöön.

Ks. myös metotreksaattia, muita folaattiantagonisteja ja 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen sisältämiä tietoja.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dinatriumlevofolinaatti ihmisen rintamaitoon. Dinatriumlevofolinaattia voidaan käyttää imetyksen aikana yksinään, kun sen käyttö katsotaan välttämättömäksi käyttöaiheiden mukaisesti.

Metotreksaatti ja 5-fluorourasiili erittyvät kuitenkin ihmisen rintamaitoon, ja molemmat vaikuttavat aineet ovat vasta-aiheisia rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava ennen kuin tällainen hoito aloitetaan.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla pelkän foliinihapon vaikutuksista hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dinatriumlevofolinaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan yleiskunto on todennäköisesti tärkeämpää kuin mitkään tämän lääkevalmisteen aiheuttamat vaikutukset.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintyvyys

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Kaikki käyttöaiheet

Immuunijärjestelmä	<u>Hyvin harvinainen</u> Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot ja nokkosihottuma
Psyykkiset häiriöt	<u>Harvinainen</u> Unettomuus, agitaatio ja masennus suurten annosten jälkeen
Hermosto	<u>Harvinainen</u> Kohtausten esiintymistiheyden nousu epilepsiapotilailla (ks. myös kohta 4.5)
Ruoansulatuselimistö	<u>Harvinainen</u> Ruoansulatushäiriöt suurten annosten jälkeen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Melko harvinainen</u> Kuumetta on havaittu injektioliuoksena annostellun dinatriumlevofolinaatin jälkeen

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

Turvaprofiili on yleensä riippuvainen käytetystä 5-fluorourasiili-hoito-ohjelmasta 5-fluorourasiilin aikaansaaman toksisuuden voimistumisen vuoksi.

Veri ja imukudos	<u>Hyvin yleinen</u> Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<u>Tuntematon</u> Hyperammonemia
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Yleinen</u> <u>Käsi-jalkaoireyhtymä</u>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Hyvin yleinen</u> Mukosiitti, mukaan lukien stomatiitti ja keiliitti. Mukosiitin seurauksena on sattunut kuolemantapauksia.

Kuukausihoito:

Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Oksentelu ja pahoinvointi
----------------------	---

Muut 5-fluorourasiilin indusoimat toksisuudet eivät voimistu (esim. neurotoksisuus).

Viikkohoito:

Ruoansulatuselimistö	<u>Hyvin yleinen</u> Ripuli johon liittyy suurempaa toksisuutta, ja dehydraatio joka johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan
----------------------	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Jälkiseuraamuksia ei ole raportoitu potilailla, joiden saama dinatriumlevofolinaattiannos on ollut huomattavasti suositeltua suurempi.

Eriyistä vasta-ainetta ei ole.

Metotreksaattia käytettäessä dinatriumlevofolinaatin yliannos saattaa johtaa metotreksaatin tehon vähenemiseen ("ylisuojaus").

Jos yliannoksen antaminen tapahtuu käytettäessä 5-fluorourasiilin ja dinatriumlevofolinaatin yhdistelmää, tulee yliannostapauksessa noudattaa 5-fluorourasiilia koskevia ohjeita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi: V 03 AF

Vaikutusmekanismi

Foliinihappo on tetrahydrofoliinin formyylijohdannainen, so. foliinin aktiivimuoto. Levofoliinihappo on raseemisen foliinihapon biologisesti aktiivi l-isomeeri. Se on mukana monissa metabolisissa prosesseissa, mukaan lukien puriinisynteesi, pyrimidiinukleotidin synteesi ja aminohappojen metabolia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

spc (FI) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 04/2020

Biokemiallinen perusta dinatriumlevofolinaatilla suoritettavalle metotreksaattisuojaushoidolle: Levofoliinihappoa käytetään lähinnä folaattiantagonistien, esim. metotreksaatin, toksisuuden vähentämiseksi ja vaikutuksen kumoamiseksi. Levofoliinihappo ja folaattiantagonistit käyttävät samaa solukalvon kuljetusmekanismia ja kilpailevat pääsystä soluihin samalla stimuloiden folaattiantagonistien ulosvirtausta. Tämä myös suojaa soluja folaattiantagonistin vaikutuksilta täyttämällä vähentyneen folaattivaraston. Levofoliinihappo ei tarvitse entsyymien dihydrofolaattireduktaasin vähentämistä. Siten se toimii H4-folaatin esi-vähennettynä lähteenä; se voi siten kiertää dihydrofolaattireduktaasin folaattiantagonisti-tukkeuman ja olla foolihapon eri koentsyymimuotojen lähteenä.

Biokemiallinen perusta dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmälle: 5-fluorourasiili voi estää DNA-synteesiä sitoutumalla tymidylaattisyntetaasi entsyymiin. Dinatriumlevofolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmä aikaansaa vakaan tertiääri kompleksin muodostumisen, joka koostuu tymidylaattisyntetaasista, 5-fluorodeoksiuridinmonofosfaatista ja 5,10-metyylenitetrahydrofolaatista. Tämä johtaa pitkittyneeseen tymidylaattisyntaasin salpaukseen ja DNA:n biosynteesin eston voimistumiseen, mistä seuraa sytotoksisuuden lisääntyminen 5-fluorourasiilimonoterapiaan verrattuna.

5.2 Farmakokineetiikka

Dinatriumlevofolinaatti on bioekvivalentti kalsiumlevofolinaatin kanssa sekä rasemaattisen dinatriumfolinaatin kanssa kun otetaan huomioon levofoliinihapon ja aktiivisen päämetaboliitin, 5-metyylitetrahydrofoolihapon, plasmapitoisuudet aktiivisen isomeerin yhtä suuren molaarisen annoksen laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Levofoliinihapon sitoutuminen plasmaan on noin 27 %. Jakaantumistilavuus on noin 17,5 litraa.

Biotransformaatio

Levofoliinihapon aktiivinen isomeerinen muoto (l-5-formyyliitetrahydrofoolihappo) metaboloituu nopeasti 5-metyylitetrahydrofoolihapoksi maksassa. Tämän konversion ei oleteta olevan yhteydessä dihydrofolaattireduktaasin olemassaoloon.

Eliminaatio

Noin 20 % laskimonsisäisestä annoksesta erittyy muuttumattomana levofoliinihappona virtsaan. Levofoliinihapon puhdistuma on noin 205 ml/min. Laskimonsisäisen annostelun jälkeen levofoliinihapon ja aktiivisen metaboliitin, 5-metyylitetrahydrofoolihapon, puoliintumisaika on 0,5 ja 6,5 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

5-fluorourasiilin kanssa tapahtuvan yhdistelmäkäytön toksisuutta ei ole tutkittu. Sellaisia lääkkeen määrääjälle relevantteja lisätietoja ei ole saatavissa, jotka eivät jo käy ilmi valmisteyhteenvedon muista kohdista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumhydroksidi (pH:n säätämistä varten)
Suolahappo (pH:n säätämistä varten)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

5-fluorourasiiliin sekoittamisen jälkeen tai 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuoksella taikka 5-prosenttisella glukoosiliuoksella laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6):
Kemiallinen ja fysikaalinen käyttöstabiilius on osoitettu 72 tunnin ajan 20 - 25 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen kesto aika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C lämpötilassa jollei laimennus ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tyyppiin I lasista valmistetut värittömät injektio-pullot, jotka on varustettu bromobutyylikumitulpilla ja alumiinisilla repäisykorkeilla.

Pakkaus koot: 1 ml:n, 4 ml:n tai 9 ml:n injektio-/infuusionesteliuokset 1 tai 5 injektio-pulloa sisältävissä pakkaus koksissa. Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittelyohjeet

Levofolic annostellaan laskimonsisäisesti, joko laimentamattomana injektiona tai laimentamisen jälkeisenä infuusiona. Infuusioliuos tulee valmistaa aseptisissä olosuhteissa. Injektio-/infuusioneste voidaan laimentaa 9 mg/ml:n (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella.

Levofolic on yhteensopiva 5-fluorourasiilin kanssa.

Vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole näkyviä hiukkasia, tulee käyttää.

Vain kertakäyttöön. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22561

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.05.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.03.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.04.2020