

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 co odpowiada 50 mg kwasu l-folinowego.

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

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

Jedna fiolka o pojemności 9 ml zawiera 491,85 mg l-folinianu disodu co odpowiada 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 disodu 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 leczenia i różne dawki, bez wskazania dawki uważanej za optymalną. Poniższe schematy leczenia stosowane u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego, podano jako przykładowe.

Schemat dwutygodniowy: dawka 100 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 109,3 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w infuzji dożyłnej trwającej dwie godziny, po której następuje bolus w dawce 400 mg/m² pc.

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

National version: 03/2026

5-fluorouracylu i trwająca 22 godziny infuzja 5-fluorouracylu ($600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) przez 2 kolejne dni, co 2 tygodnie w dniach 1. i 2.

Schemat tygodniowy: dawka $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ kwasu l-folinowego ($= 10,93 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do $250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ kwasu l-folinowego ($=$ od $109,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $273,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ l-folinianu disodu) w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny plus $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego w połowie infuzji lub po zakończeniu infuzji l-folinianu disodu.

Schemat miesięczny: dawka $10 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ kwasu l-folinowego ($= 10,93 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do $250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ kwasu l-folinowego ($=$ od $109,3 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $273,25 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ l-folinianu disodu) w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub $370 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego podczas 5 kolejnych dni.

L-folinian disodu można bezpiecznie mieszać z 5-fluorouracylem w jednym worku infuzyjnym lub pompie, bez ryzyka wytrącania się osadu i niedrożności cewnika (patrz punkt 6.6). Łączną infuzję l-folinianu disodu i 5-fluorouracylu można stosować również w schematach leczenia zawierających oksaliplatynę i/lub irynotekan.

W przypadku skojarzenia z 5-fluorouracylem może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania 5-fluorouracylu i przerwy między 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

Nie są dostępne dane 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 $12,5\text{--}25 \text{ mg}$ 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 $500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach $100\text{--}500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, 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 $7,5 \text{ mg}$ ($3\text{--}6 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) i podawana jest $12\text{--}24 \text{ godz.}$ (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu infuzji 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:

- Alkalizację moczu, aby pH było większe niż 7,0 przed infuzją metotreksatu (w celu zwiększenia rozpuszczalności metotreksatu i jego metabolitów).
- 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.
- 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 dojść do odwracalnej niewydolności nerek.

Czterdzieści osiem godzin po rozpoczęciu infuzji 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 lub 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. Mimo możliwości remisji hematologicznej nadal postępuje progresja objawów neurologicznych.

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

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

Leczenia l-folinianem disodu 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).

Oдноśnie stosowania l-folinianu disodu z metotreksatem lub 5-fluorouracylem w okresie ciąży i karmienia piersią patrz punkt 4.6 oraz Charakterystyki Produktów Lecniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

L-folinian disodu należy podawać wyłącznie dożylnie, nierozcieńczony w postaci wstrzyknięcia lub jako infuzję po rozcieńczeniu. Produktu leczniczego nie wolno podawać dooponowo. Dooponowe podanie kwasu folinowego po dooponowym przedawkowaniu metotreksatu zakończyło się zgonem pacjenta.

Informacje ogólne

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

Leczenie l-folinianem disodu 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 disodu.

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 disodu zaleca się obserwację kliniczną, ewentualne monitorowanie stężeń w osoczu oraz, jeśli konieczne, modyfikację dawki przeciwpadaczkowego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

L-folinian disodu /5-fluorouracyl

W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem toksyczność 5-fluorouracylu może być zwiększona lub zmieniona przez l-folinian disodu, 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 disodu 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 disodu i leczeniu wspomagającym lekami podawanymi dożylnie.

Terapii skojarzonej 5-fluorouracylem/l-folinianem disodu 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 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 w ciągu doby (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 disodu/metotreksat

Z wyjątkiem przypadków przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (patrz poniżej) l-folinianu disodu 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 disodu maleje skuteczność l-folinianu disodu w zapobieganiu toksyczności metotreksatu. Monitorowanie stężenia metotreksatu w surowicy jest istotne dla określenia optymalnej dawki i czasu trwania leczenia l-folinianem disodu. 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 disodu lub wydłużone podawanie.

L-folinian disodu 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 disodu.

Należy unikać nadmiernych dawek l-folinianu disodu, ponieważ może to pogarszać działanie przeciwnowotworowe metotreksatu, szczególnie w przypadku guzów w OUN, gdzie folinian disodu 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).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Wykazano, że równoczesne podawanie l-folinianu disodu 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 disodu. Podczas stosowania l-folinianu disodu 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 disodu 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 jednymi z kofaktorów) (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 disodu 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 stosowania l-folinianu disodu 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 disodu z 5-fluorouracylem.

Należy zapoznać się z informacjami podanymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających metotreksat, inne antagonisty folianów i 5-fluorouracyl.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy l-folinian disodu przenikają do mleka ludzkiego. Podczas karmienia piersią można zastosować l-folinian disodu 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 disodu 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 $< 1/10$)

Niezbyst 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 alergiczne 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>Niezbyst często</u> Zgłaszano gorączkę po podaniu l-folinianu disodu w postaci roztworu do wstrzykiwań

W leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem

Zwykle 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 zakończone zgonem
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. neurotoksyczności).

Schemat tygodniowy:

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często 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,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 disodu niż dawka zalecana.

Brak swoistego antidotum.

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

Jeśli nastąpi przedawkowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z l-folinianem disodu, 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: V03AF10

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 wypływ 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 syntazy 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-formylotetrahydrofoliowy) jest szybko metabolizowana do kwasu 5-metylotetrahydrofoliowego 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 ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia 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 sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy (patrz punkt 6.6):

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

National version: 03/2026

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, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8 °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, z 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 fiolek. 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 sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy.

Produkt leczniczy Levofolic jest zgodny z 5-fluorouracylem.

Stosować wyłącznie roztwór niezawierający widocznych cząstek.

Wyłącznie do jednorazowego 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

Pozwolenie nr 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**

27.03.2026