

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОФОЛІК
(LEVOFOLIC)

Склад:

діюча речовина: кислота левофолінова (левофолінієва), що еквівалентно динатрію левофолінату;

1 мл розчину містить 50 мг кислоти левофолінової (левофолінієвої), що еквівалентно 54,65 мг динатрію левофолінату;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій, азот (для заповнення флакону інертним середовищем).

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: злегка жовтого кольору прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що застосовуються для усунення токсичних ефектів протипухлинної терапії.

Код АТХ V03A F.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Фолінієва кислота є форміловим похідним тетрагідрофолієвої кислоти, тобто активною формою фолієвої кислоти. Левофолінієва (левофолінова) кислота – це біологічно активний L-ізомер рацемічної форми фолінієвої кислоти. Він бере участь у різних процесах метаболізму, включаючи синтез пуринів, синтез піримідинових нуклеотидів та метаболізм амінокислот.

Фармакодинамічні властивості

Біохімічне обґрунтування застосування динатрію левофолінату як захисту при терапії метотрексатом

Левофолінієва кислота часто застосовується для зниження токсичності та протидії небажаним ефектам антагоністів фолієвої кислоти, таких як метотрексат. Левофолінієва кислота транспортується в клітину тим же способом, що й антагоністи фолієвої кислоти, і конкурує з ними за цей транспорт, тим самим сприяючи їх виведенню. Вона також захищає клітини від впливу антагоністів фолієвої кислоти за рахунок поповнення зниженого резерву фолієвої кислоти в організмі. Метаболізм левофолінової кислоти не потребує участі ферменту дигідрофолатредуктази. Таким чином, левофолінова кислота служить джерелом Н4-фолатів, може обходити спричиненими антагоністами фолієвої кислоти блокаду дигідрофолатредуктази і забезпечує джерело різних коензимних форм фолієвої кислоти.

Біохімічне обґрунтування комбінованої терапії динатрію левофолінатом і 5-фторурацилом
Фторурацил може пригнічувати синтез ДНК шляхом зв'язування з ферментом тимідилатсинтетазою. Комбінація динатрію левофолінату і фторурацилу утворює стабільний потрійний комплекс, що включає тимідилатсинтетазу, 5-фтордіоксіуридинмонофосфат і 5,10-метилентетрагідрофолат.

В результаті відбувається блокування тимідилатсинтетази з посиленням інгібуючим впливом на біосинтез ДНК, що в свою чергу посилює цитотоксичність порівняно з монотерапією фторурацилом.

Фармакокінетика.

Динатрію левофолінат біоеквівалентний кальцію левофолінату, а також рацемату динатрію фолінату відносно плазмових концентрацій левофолінової кислоти і основного активного метаболіту 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти після внутрішньовенного введення активного ізомеру з такою самою молярною масою.

Розподіл. Майже 27 % левофолінової кислоти зв'язується з білками. Об'єм розподілу становить близько 17,5 літра.

Біотрансформація. Активна ізомерна форма левофолінової кислоти (L-5-формілтетрагідрофолієва кислота) швидко метаболізується в печінці в 5-метилтетрагідрофолієву кислоту.

Вважається, що це перетворення не пов'язано з присутністю дигідрофолатредуктази.

Елімінація. Близько 20 % введеної внутрішньовенно дози виводиться у незміненому вигляді (левофолінова кислота) з сечею. Кліренс левофолінової кислоти становить близько 205 мл/хв. Після внутрішньовенного введення період напіввиведення левофолінової кислоти і її активного метаболіту 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти становить 0,5 години і 6,5 години відповідно.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Для зменшення токсичної дії антагоністів фолієвої кислоти, таких як метотрексат, в ході цитотоксичної терапії та при передозуванні у дорослих і дітей усіх вікових груп.
- У комбінації з 5-фторурацилом при цитотоксичній терапії.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якого з компонентів, що входять до складу препарату.
- Перніціозна анемія або інші види анемії, зумовлені дефіцитом вітаміну В₁₂.
- Комбінація динатрію левофолінату і фторурацилу протипоказана при:
 - наявних протипоказаннях щодо застосування фторурацилу;
 - вираженій діарейі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Динатрію левофолінат є антидотом антагоністів фолієвої кислоти, наприклад метотрексату. Після застосування метотрексату передозування динатрію левофолінату може спричинити втрату ефективності метотрексатної терапії («надмірний порятунок»).

Динатрію левофолінат може знижувати ефективність або повністю нейтралізувати дію антагоністів фолієвої кислоти (наприклад, котримоксазолу, піриметаміну).

Супутнє застосування динатрію левофолінату з 5-фторурацилом посилює дію і токсичність фторурацилу.

Діарея, що загрожує життю, виникала при застосуванні фторурацилу в дозі 600 мг/м² (внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції 1 раз на тиждень) разом із динатрію левофолінатом. Якщо динатрію левофолінат застосовується у комбінації з фторурацилом, доза фторурацилу повинна бути значно меншою, ніж при монотерапії фторурацилом.

Динатрію левофолінат може знижувати ефективність протиепілептичних препаратів (фенобарбіталу, фенітоїну, примідону, сукцинамідів), унаслідок чого може збільшуватися частота епілептичних нападів (оскільки фолати є одним з кофакторів, що інтенсифікують печінковий метаболізм, рівні ферментних індукторів антиконвульсантів у плазмі крові можуть знижуватися).

Особливості застосування.

Динатрію левофолінат слід вводити лише внутрішньовенно: або в нерозбавленому вигляді шляхом ін'єкції або шляхом інфузії після розведення. Не слід застосовувати інтратекально. Лікування динатрію левофолінатом у поєднанні з метотрексатом або 5-фторурацилом має здійснюватися під контролем досвідченого лікаря-онколога.

Динатрію левофолінат може маскувати симптоми перніціозної анемії та інших анемії, зумовлених дефіцитом вітаміну В₁₂.

Багато цитотоксичних препаратів, які є прямими або непрямими інгібіторами синтезу ДНК, спричиняють макроцитоз (зокрема гідроксикарбамід, цитарабін, меркаптопурин, тіогуанін). Такий макроцитоз не слід лікувати динатрію левофолінатом.

Хворі на епілепсію

У хворих на епілепсію, які приймають фенобарбітал, фенітоїн, примідон та сукциніміди, може підвищуватися частота епілептичних нападів унаслідок зниження концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові. В таких випадках необхідний пильний клінічний контроль. Також, при необхідності, проводять моніторинг концентрації протиепілептичних препаратів у плазмі крові і корекцію їх доз у період лікування динатрію левофолінатом та після його відміни.

Застосування динатрію левофолінату у поєднанні з 5-фторурацилом

При комбінованому застосуванні з 5-фторурацилом динатрію левофолінат може змінювати або посилювати токсичну дію 5-фторурацилу, особливо у пацієнтів літнього віку або ослаблених хворих. Найчастішими проявами токсичної дії є лейкопенія, запалення слизових оболонок, стоматит і/або діарея. Ці побічні ефекти можуть бути дозозлімітувальними. При необхідності зниження доз унаслідок токсичних ефектів під час комбінованого застосування 5-фторурацилу і динатрію левофолінату дозу 5-фторурацилу слід знижувати більше, ніж під час монотерапії 5-фторурацилом.

Ознаки токсичного впливу на шлунково-кишковий тракт спостерігаються найчастіше і можуть бути дуже тяжкими, навіть небезпечними для життя (особливо стоматит і діарея). В тяжких випадках лікування 5-фторурацилом і динатрію левофолінатом відміняється і призначається симптоматична внутрішньовенна терапія. Лікування 5-фторурацилом у поєднанні з динатрію левофолінатом не слід розпочинати або продовжувати до повного зникнення симптомів шлунково-кишкової токсичності, незалежно від їх тяжкості.

Оскільки діарея може бути ознакою шлунково-кишкової токсичності, пацієнти з діареєю повинні перебувати під пильним наглядом до повного зникнення відповідних симптомів, оскільки швидке клінічне погіршення стану пацієнта може призвести до летального наслідку. Якщо спостерігається діарея і/або стоматит, рекомендується зменшити дозу 5-фторурацилу до повного усунення симптомів. Особлива обережність необхідна при лікуванні пацієнтів літнього віку та пацієнтів з низькою фізичною працездатністю внаслідок своєї хвороби, які схильні до токсичності. Тому лікуванню цих пацієнтів слід приділяти особливу увагу.

Всі пацієнти повинні бути проінструктовані про необхідність негайно зв'язатися з лікарем у разі розвитку стоматиту (утворення невеликих і середніх виразок) і/або у випадку діареї двічі на день (водянисті випорожнення або посилення моторики кишечника) .

Особливу увагу слід приділяти лікуванню літніх, ослаблених пацієнтів, та пацієнтів, які раніше одержували променевою терапією, оскільки ці групи пацієнтів мають підвищений ризик тяжкої токсичності. Таким пацієнтам рекомендується призначати нижчі початкові дози 5-фторурацилу.

Застосування динатрію левофолінату у поєднанні з метотрексатом

Динатрію левофолінат не слід призначати одночасно з антинеопластичними препаратами – антагоністами фолієвої кислоти (такими як метотрексат) з метою модифікації або усунення клінічних ознак токсичності, оскільки терапевтичний ефект антагоністів може бути зведений до нуля, за винятком випадків передозування антагоністами фолієвої кислоти.

Випадкове передозування антагоністами фолієвої кислоти, наприклад метотрексатом, слід лікувати негайно як невідкладний стан. У міру збільшення часового інтервалу між введенням метотрексату і динатрію левофолінату ефективність останнього в усуненні ознак токсичності знижується. Моніторинг концентрації метотрексату в сироватці крові є важливим для підбору оптимальної дози і тривалості терапії динатрію левофолінатом. Уповільнення екскреції метотрексату може бути спричинено накопиченням рідини в інтерстиції (асцит, плеврит), нирковою недостатністю, недостатньою гідратацією або застосуванням нестероїдних протизапальних засобів чи саліцилатів. За таких обставин можуть бути показані більш високі дози динатрію левофолінату або більш тривале його застосування.

Динатрію левофолінат не захищає від токсичних ефектів негематологічного характеру під час терапії метотрексатом (наприклад, від нефротоксичної дії унаслідок випадання осаду метотрексату та/або його метаболітів у ниркових каналцях). У пацієнтів із затримкою елімінації метотрексату на ранній фазі вища імовірність розвитку оборотної ниркової недостатності та інших токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням метотрексату. Ниркова недостатність (яка розвинулася у процесі терапії метотрексатом або наявна до початку лікування) потенційно асоціюється із затримкою екскреції метотрексату, тому у таких випадках може бути необхідним застосування динатрію левофолінату у підвищених дозах або триваліший час.

Слід уникати застосування надмірних доз динатрію левофолінату, оскільки це може спричинити зниження протипухлинної активності метотрексату, особливо у випадку пухлин центральної нервової системи, в яких спостерігається кумуляція динатрію левофолінату після кількох курсів лікування.

При розвитку резистентності до метотрексату унаслідок погіршення мембранного транспорту також розвивається резистентність до фолієвої кислоти, оскільки обидві речовини переносяться однією і тією ж транспортною системою.

У разі виявлення відхилень лабораторних показників або клінічних симптомів токсичної дії необхідно завжди перевіряти, чи не приймає пацієнт інші лікарські препарати, що взаємодіють з метотрексатом (наприклад, впливають на елімінацію метотрексату або його зв'язування з білками плазми крові).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає свідчень того, що динатрію левофолінат може чинити шкідливий вплив у разі застосування у період вагітності, однак адекватні дані щодо застосування динатрію левофолінату для лікування вагітних жінок та матерів, які годують груддю, відсутні.

Якщо метотрексат або інші антагоністи фолієвої кислоти призначають у період вагітності або годування груддю (що можливо лише за життєвими показаннями, коли очікувана користь від терапії для матері явно переважає потенційний ризик для плода), немає обмежень щодо застосування динатрію левофолінату для профілактики побічних ефектів або нейтралізації токсичної дії метотрексату.

Застосування 5-фторурацилу у період вагітності або годування груддю протипоказане. Це ж стосується і комбінованої терапії 5-фторурацилом у поєднанні з динатрію левофолінатом.

Детальніша інформація з цього приводу наведена в інструкціях для медичного застосування метотрексату, інших антагоністів фолієвої кислоти і 5-фторурацилу.

Невідомо, чи проникає динатрію левофолінат у грудне молоко. При необхідності динатрію левофолінат можна застосовувати у період годування груддю відповідно до терапевтичних показань.

Однак метотрексат і 5-фторурацил здатні проникати у грудне молоко, тому обидва препарати протипоказані в період годування груддю. Жінки повинні припинити годування груддю до початку такої терапії.

Фертильність

Інформація щодо впливу самої фолієвої кислоти на фертильність і загальну репродуктивну функцію відсутня.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Динатрію левофолінат не має або має лише незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами і механізмами. Загальний стан пацієнта буде мати більше значення, ніж ефект, викликаний цим препаратом.

Спосіб застосування та дози.

Комбінована терапія у поєднанні з 5-фторурацилом

Призначати комбіновану терапію динатрію левофолінатом і 5-фторурацилом може лікар, який має досвід комбінування фолінатів з 5-фторурацилом при проведенні цитотоксичної терапії.

Застосовуються різні схеми терапії із різними дозами препарату, проте перевага якоїсь із них дотепер не доведена.

Нижче описані деякі схеми лікування дорослих і пацієнтів літнього віку з поширеним або метастатичним колоректальним раком.

Схема з повторенням курсів кожні два тижні

Вводять левофолінову кислоту у дозі 100 мг/м² поверхні тіла (еквівалентно 109,3 мг/м² поверхні тіла динатрію левофолінату) шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім – 5-фторурацил в дозі 400 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції і 5-фторурацил в дозі 600 мг/м² поверхні тіла шляхом 22-годинної внутрішньовенної інфузії протягом наступних 2 днів, кожні 2 тижні у день 1-й та 2-й.

Схема з повторенням курсів щотижня

левофолінову кислоту вводять у дозі 10 мг/м² поверхні тіла (еквівалентно 10,93 мг/м² поверхні тіла динатрію левофолінату) шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 100–250 мг/м² поверхні тіла (еквівалентно 109,3–273,25 мг/м² поверхні тіла динатрію левофолінату) шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії; 5-фторурацил у дозі 500 мг/м² поверхні тіла вводять шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції в середині або у кінці інфузії динатрію левофолінату.

Схема з повторенням курсів щомісяця: у перші 5 днів курсу щодня вводять динатрію левофолінат у дозі 10 мг/м² поверхні тіла (еквівалентно 10,93 мг/м² поверхні тіла динатрію левофолінату) шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції або у дозі 100–250 мг/м² поверхні тіла (еквівалентно 109,3–273,25 мг/м² поверхні тіла динатрію левофолінату) шляхом двогодинної внутрішньовенної інфузії, а потім одразу ж вводять 5-фторурацил у дозі 425 або 370 мг/м² поверхні тіла шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції.

Під час комбінованої терапії 5-фторурацилом і динатрію левофолінатом може виникати необхідність у корекції дози 5-фторурацилу та інтервалів між його введеннями, залежно від стану пацієнта, клінічної реакції на терапію і дозолімітувальних токсичних ефектів. Відповідні рекомендації наведені в інструкції для медичного застосування 5-фторурацилу. Зниження дози динатрію левофолінату не потрібне.

Необхідну кількість курсів терапії визначає лікар.

Діти

Дані щодо застосування цієї комбінації у дітей відсутні.

Динатрію левофолінат як захист при терапії метотрексатом

Оскільки схема лікування динатрію левофолінатом значною мірою залежить від доз і схем терапії середніми та високими дозами метотрексату, за відповідною інформацією доцільно звертатися до протоколу лікування метотрексатом.

Нижче наведені орієнтовні рекомендації щодо застосування динатрію левофолінату дорослим, пацієнтам літнього віку та дітям.

Динатрію левофолінат слід вводити парентерально пацієнтам із синдромом мальабсорбції або іншими шлунково-кишковими захворюваннями, коли не гарантована кишкова абсорбція препарату.

Левоволінову кислоту в дозах понад 12,5–25 мг необхідно вводити парентерально, враховуючи ефект насичення при абсорбції динатрію левоволінату у шлунково-кишковому тракті.

Захист динатрію левоволінатом є необхідним у разі застосування метотрексату у дозах понад 500 мг/м² поверхні тіла і доцільним – при дозах метотрексату 100–500 мг/м² поверхні тіла.

Дози і тривалість терапії динатрію левоволінатом визначають, у першу чергу враховуючи дози і схеми лікування метотрексатом, наявність симптомів токсичної дії, а також індивідуальні показники екскреції метотрексату. Зазвичай левоволінову кислоту вводять у дозі 7,5 мг (3–6 мг/м² поверхні тіла) через 12–24 години (не пізніше ніж через 24 години) після початку інфузії метотрексату. Потім такі самі дози динатрію левоволінату вводять кожні 6 годин протягом 72 годин. Після кількох парентеральних введень можна перейти до перорального прийому препарату.

В доповнення до терапії динатрію левоволінатом необхідно вживати заходів для прискорення екскреції метотрексату.

Ці заходи включають:

- Залуження сечі зі збільшенням рН сечі вище 7,0 до початку інфузії метотрексату (для збільшення розчинності метотрексату та його метаболітів).
- Підтримання діурезу на рівні 1800–2000 см³/м²/24 год шляхом збільшення введення рідини внутрішньо або внутрішньовенно на 2-й, 3-й і 4-й день після терапії метотрексатом.
- Концентрацію метотрексату в плазмі, азот сечовини крові і рівень креатиніну слід вимірювати на 2-й, 3-й і 4-й день.

Ці заходи слід вживати до тих пір, поки рівень метотрексату в плазмі крові становитиме менше ніж до 10⁻⁷ моль (0,1 мкмоль).

Через 48 годин після початку інфузії метотрексату потрібно виміряти залишкову концентрацію метотрексату в крові. Якщо ж концентрація метотрексату перевищує 0,5 мкмоль/л, дозу динатрію левоволінату слід адаптувати відповідно до таблиці:

Залишкова концентрація метотрексату в крові через 48 год після початку інфузії метотрексату	Доза левоволінової кислоти, яку застосовують кожні 6 годин протягом 48 год або до зниження рівня метотрексату нижче 0,05 мкмоль/л
≥ 0,5 мкмоль/л	7,5 мг/м ² поверхні тіла
≥ 1,0 мкмоль/л	50 мг/м ² поверхні тіла

Захисну терапію необхідно продовжити та інтенсифікувати. Динатрію левоволінат слід вводити у зазначених нижче дозах кожні 6 годин ще протягом 48 годин або до досягнення концентрації метотрексату < 0,05 мкмоль/л:

- при концентрації метотрексату ≥ 0,5 мкмоль/л – у дозі 15 мг/м² поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату ≥ 1,0 мкмоль/л – у дозі 100 мг/м² поверхні тіла;
- при концентрації метотрексату ≥ 2,0 мкмоль/л – у дозі 200 мг/м² поверхні тіла.

На додаток до терапії динатрію левоволінатом необхідно вживати заходи для прискорення екскреції метотрексату (підтримання високого діурезу, залуження сечі), а також щодня визначати рівень креатиніну у сироватці крові для контролю функції нирок.

Спосіб введення

Динатрію левоволінат вводять внутрішньовенно: або в нерозведеному вигляді шляхом ін'єкції або у вигляді інфузії після розведення. **Динатрію левоволінат не слід призначати інтратекально.**

Діти.

Динатрію левофолінат застосовують дітям усіх вікових груп як захисний засіб для профілактики токсичної дії метотрексату, а також як антидот при передозуванні та інтоксикації метотрексомом та іншими антагоністами фолієвої кислоти.

Передозування.

При застосуванні динатрію левофолінату у дозах, значно вищих за рекомендовані, негативних наслідків не відзначалось.

При лікуванні метотрексомом передозування динатрію левофолінатом може призвести до зниження терапевтичного ефекту метотрексату.

При передозуванні 5-фторурацилу у поєднанні з динатрію левофолінатом необхідно вживати заходи, рекомендовані при передозуванні 5-фторурацилу.

Побічні реакції.

Побічні ефекти при застосуванні за усіма показаннями

З боку нервової системи

Збільшення частоти епілептичних нападів.

З боку травного тракту

Шлунково-кишкові розлади при застосуванні динатрію левофолінату у високих дозах.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Гарячка.

З боку імунної системи

Алергічні реакції, зокрема кропив'янка, анафілактоїдні/анафілактичні реакції.

Психічні порушення

Безсоння, ажитація і депресія при застосуванні динатрію левофолінату у високих дозах.

Побічні ефекти при комбінованій терапії з 5-фторурацилом

Загалом профіль безпеки залежить від схеми лікування 5-фторурацилом, оскільки при такому комбінованому застосуванні посилюється токсичність 5-фторурацилу.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Недостатність функції кісткового мозку, включаючи летальні випадки.

Порушення метаболізму та харчування

Гіперамоніємія.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

Ефекти загального характеру і місцеві реакції

Мукозити, включаючи стоматити і хейліти. Летальні випадки відзначалися внаслідок мукозитів.

Побічні ефекти при схемі лікування зі щомісячним введенням препаратів

З боку травного тракту

Нудота і блювання.

Динатрію левофолінат не посилює інші токсичні ефекти 5-фторурацилу (зокрема нейротоксичність).

Побічні ефекти при схемі лікування зі щотижневим введенням препаратів

З боку травного тракту

Тяжка діарея і дегідратація, що вимагають госпіталізації пацієнта, у поодиноких випадках навіть з летальним наслідком.

***Термін придатності.* 3 роки.**

Після змішування з розчином флуороурацилу чи розведення 0,9 % розчином натрію хлориду або 5% розчином глюкози хімічна і фізична стабільність зберігалася протягом 72 годин при 20-25 °С.

З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання, які не повинні перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо розведення не виконувалося у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С. Флакон зберігати у картонній упаковці для захисту від дії сонячного світла.

Несумісність.

Не слід змішувати з іншими розчинами. Для розведення застосовувати тільки розчини, вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка. По 1 мл, 4 мл, 9 мл у безбарвних скляних флаконах (тип I), закритих бромбутиловою гумовою пробкою з алюмінієвою кришкою № 1 та № 5 у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціалпрепарате мБХ.

Місцезнаходження.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

Дата останнього перегляду. 25.10.2017