

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natriumlevofolinat medac 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 54,65 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 50 mg levofolinsyra.

Varje injektionsflaska om 1 ml innehåller 54,65 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 50 mg levofolinsyra.

Varje injektionsflaska om 4 ml innehåller 218,6 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 200 mg levofolinsyra.

Varje injektionsflaska om 9 ml innehåller 491,85 mg dinatriumlevofolinat, motsvarande 450 mg levofolinsyra.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Svagt gulaktig, klar lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Dinatriumlevofolinat är indicerat

- för att reducera toxiciteten och motverka effekterna av folsyraantagonister såsom metotrexat vid cytotoxisk behandling och överdosering hos vuxna och barn;
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

#### **Dinatriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling**

Kombinationen dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil skall endast användas av läkare med erfarenhet av cytotoxisk behandling med 5-fluorouracil i kombination med folinater.

Olika regimer och olika doser används utan att någon viss dos har visats vara den optimala. Följande regimer har använts till vuxna och äldre för behandling av avancerad eller metastaserande kolorektal cancer och ges här som exempel.

Regim med administrering två gånger per månad: 100 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 109,3 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) i intravenös infusion under två timmar, följt av en bolusinjektion på 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil och en 22-timmars infusion av 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) under två dagar i följd, varannan vecka, på dag 1 och dag 2.

Regim med administrering en gång per vecka: 10 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en intravenös bolusinjektion eller 100-250 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 109,3-273,25 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en i.v. infusion under 2 timmar plus 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som en i.v. bolusinjektion mitt i eller efter infusionen av dinatriumlevofolinat.

Regim med administrering en gång per månad: 10 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 10,93 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en i.v. bolusinjektion eller 100-250 mg/m<sup>2</sup> levofolinsyra (= 109,3-273,25 mg/m<sup>2</sup> dinatriumlevofolinat) som en i.v. infusion under 2 timmar omedelbart följt av 425 mg/m<sup>2</sup> eller 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som en i.v. bolusinjektion, under 5 dagar i följd.

Vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil kan 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet behöva modifieras beroende på patientens tillstånd, det kliniska svaret och den dosbegränsande toxiciteten som finns angiven i produktinformationen för 5-fluorouracil. Någon reduktion av dinatriumlevofolinatdosen krävs ej.

Antalet behandlingscykler beslutas av behandlande läkare.

#### *Pediatrisk population*

Inga data om användning av dessa kombinationer finns tillgängliga.

#### **Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat vid metotrexatbehandling**

Eftersom dosregimen vid rescue-behandling med dinatriumlevofolinat är mycket starkt beroende av dosering och administreringssätt för medelhögdos- eller högdosbehandlingen med metotrexat, är det metotrexatprotokollet som avgör dosregimen för rescue-behandlingen med dinatriumlevofolinat. Det är därför bäst att utgå från det använda protokollet för medelhögdos- eller högdosbehandling med metotrexat, när man bestämmer dosering och administreringsväg för dinatriumlevofolinat.

Följande riktlinjer kan åskådliggöra de regimer som används till vuxna, äldre och barn:

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat måste administreras parenteralt till patienter med malabsorptionssyndrom eller andra gastrointestinala sjukdomar där enteral absorption ej kan garanteras.

Doser över 12,5-25 mg levofolinsyra bör ges parenteralt på grund av att den enterala absorptionen av dinatriumlevofolinat kan nå en mättnad.

Rescue-behandling med dinatriumlevofolinat är nödvändig när metotrexat ges i doser över 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan.

Dos och duration för rescue-behandling med dinatriumlevofolinat beror främst på typ och dosering av metotrexatbehandlingen, förekomst av toxicitetssymptom, och den individuella utsöndringskapaciteten med avseende på metotrexat. Som regel är den första dosen levofolinsyra 7,5 mg (3-6 mg/m<sup>2</sup>) som ges 12-24 timmar (högst 24 timmar) efter det att metotrexatinfusionen påbörjats. Samma dos ges med 6 timmars intervall under en tid av 72 timmar. Efter ett antal parenterala doser kan behandlingen ändras till den perorala formen.

Utöver administrering av dinatriumlevofolinat är det viktigt att vidta åtgärder för att säkerställa en snabb metotrexatutsöndring.

Dessa åtgärder inbegriper:

a. Alkalinisering av urinen så att urin-pH ligger över 7,0 innan metotrexatinfusionen påbörjas (för att öka lösligheten av metotrexat och dess metaboliter).

b. Upprätthållande av en urinutsöndring på 1 800-2 000 cc/m<sup>2</sup>/24 h genom förhöjd peroral eller intravenös vätsketillförsel på dag 2, 3 och 4 efter metotrexatbehandlingen.

c. Mätning av metotrexatkoncentrationen i plasma, urea och kreatinin på dag 2, 3 och 4.

Dessa mätningar måste fortgå till dess plasmametotrexatnivån understiger 10<sup>-7</sup> molar (0,1 µM).

Hos vissa patienter kan man se en fördröjd metotrexatutsöndring. Detta kan bero på ackumulering i ett "tredje rum" (vilket ses vid exempelvis ascites eller pleuraeffusion), njurinsufficiens eller inadekvat hydrering. Under sådana förhållanden kan högre doser av dinatriumlevofolinat eller längre administreringstid vara indicerat. Patienter med fördröjd tidig metotrexatelimination har hög sannolikhet att utveckla reversibel njursvikt.

Fyrtioåtta timmar efter det att metotrexatinfusionen inleddes skall man mäta halten återstående metotrexat. Om halten återstående metotrexat är > 0,5 µmol/l, bör dosen av dinatriumlevofolinat anpassas enligt följande tabell:

Halten återstående metotrexat i blodet 48 timmar efter det att metotrexatadministreringen inleddes:	Ytterligare mängd levofolinsyra att administrera var 6:e timme i 48 timmar eller till dess halten metotrexat understiger 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>

#### Administreringssätt

Dinatriumlevofolinat administreras intravenöst, antingen outspätt som injektion eller som infusion efter spädning. **Dinatriumlevofolinat får ej administreras intratekalt.**

#### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Dinatriumlevofolinat lämpar sig ej för behandling av pernicios anemi eller andra anemier orsakade av vitamin B<sub>12</sub>-brist. Trots att en hematologisk remission kan förekomma, fortsätter de neurologiska manifestationerna att progrediera.

Kombinationen av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil är ej indicerad vid:

- kända kontraindikationer mot 5-fluorouracil
- svår diarré.

Behandling med dinatriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil får ej påbörjas eller fortsättas till patienter med symptom på gastrointestinal toxicitet av någon svårighetsgrad, förrän dessa symptom har avklingat fullständigt. Patienter med diarré måste övervakas särskilt noggrant tills diarrén har upphört, eftersom hastig klinisk försämring, som kan leda till döden, kan uppträda (se även avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

Beträffande användning av dinatriumlevofolinat tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil under graviditet och amning, se avsnitt 4.6 och produktresuméerna för de metotrexat- och 5-fluorouracil innehållande läkemedlen.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Dinatriumlevofolinat skall endast ges intravenöst, antingen outspätt som injektion eller som infusion efter spädning och får ej administreras intratekalt.

När folinsyra har administrerats intratekalt efter intratekal överdosering av metotrexat har dödsfall rapporterats.

##### Allmänt

Dinatriumlevofolinat får användas tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil endast under direkt övervakning av en läkare med klinisk erfarenhet av användning av kemoterapeutiska medel mot cancer.

Dinatriumlevofolinat behandling kan maskera pernicios anemi och andra anemier orsakade av vitamin B<sub>12</sub>-brist.

Många cytotoxiska läkemedel – direkta eller indirekta DNA-synteshämmare – framkallar makrocytos (hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Sådan makrocytos skall ej behandlas med dinatriumlevofolinat.

##### Patienter med epilepsi

Hos patienter med epilepsi som behandlas med fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider föreligger en risk att antalet anfall ökar på grund av reducerade plasmahalter av de antiepileptiska läkemedlen. Under administrering av dinatriumlevofolinat och efter utsättande rekommenderas klinisk övervakning, eventuellt övervakning av plasmakoncentrationerna och vid behov dosjustering av det antiepileptiska läkemedlet (se avsnitt 4.5).

##### Dinatriumlevofolinat/5-fluorouracil

I kombinationsregimen med 5-fluorouracil kan dinatriumlevofolinat förstärka eller ändra toxicitetsprofilen för 5-fluorouracil, särskilt hos äldre eller försvagade patienter. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositis, stomatit och/eller diarré som kan vara dosbegränsande. När dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil används i kombination, måste 5-fluorouracildosen reduceras kraftigare vid fall av toxicitet än när 5-fluorouracil används ensamt.

Gastrointestinala toxiska effekter ses oftare och kan vara allvarigare och till och med livshotande (speciellt stomatit och diarré). I svåra fall utgörs behandlingen av utsättning av 5-fluorouracil och dinatriumlevofolinat, och understödjande intravenös behandling.

Kombinerad 5-fluorouracil/dinatriumlevofolinatbehandling bör varken påbörjas eller fortsättas till patienter med symptom på gastrointestinal toxicitet, oavsett svårighetsgrad, förrän samtliga dessa symptom har försvunnit fullständigt.

Eftersom diarré kan vara ett tecken på gastrointestinal toxicitet, måste patienter med diarré övervakas noggrant tills symptomen försvunnit fullständigt, eftersom en hastig klinisk försämring, som kan leda till döden, kan uppträda. Om diarré och/eller stomatit uppträder är det tillrådligt att reducera 5-fluorouracildosen tills symptomen försvunnit helt. Speciellt äldre och patienter med låg fysisk

kapacitet till följd av sin sjukdom kan få dessa toxiska effekter. Därför måste särskild omsorg vidtas vid behandling av dessa patienter.

Patienterna skall instrueras att omedelbart kontakta behandlande läkare om stomatit (lätta till måttliga sår) och/eller diarré (vattnig avföring) två gånger om dagen uppträder (se även avsnitt 4.2).

Särskild omsorg skall vidtas vid behandling av äldre eller försvagade patienter eller patienter som genomgått förberedande strålbehandling, eftersom dessa patienter kan ha en förhöjd risk för svåra toxicitetsreaktioner. Det rekommenderas att man till dessa patienter börjar med en reducerad dos av 5-fluorouracil.

#### Dinatriumlevofolinat/metotrexat

Dinatriumlevofolinat skall ej ges samtidigt med en antineoplastisk folsyraantagonist (t.ex. metotrexat) för att modifiera eller eliminera klinisk toxicitet, eftersom den terapeutiska effekten av antagonisten kan omintetgöras, utom vid överdosering av en folsyraantagonist (se nedan). För specifik information om reduktion av metotrexatotoxicitet hänvisas till produktresumén för metotrexat.

En oavsiktlig överdosering av en folatantagonist, som metotrexat, skall behandlas snabbt, såsom ett medicinskt akutfall. När tidsintervallet mellan administreringen av metotrexat och rescue-behandlingen med dinatriumlevofolinat ökar, sjunker dinatriumlevofolinats förmåga att motverka toxiciteten. För att bestämma optimal dos och duration vid behandling med dinatriumlevofolinat är en övervakning av metotrexatkoncentrationen i serum helt grundläggande. Fördröjd metotrexatutsöndring kan bero på ackumulering i ett ”tredje rum” (vilket ses vid exempelvis ascites eller pleuraeffusion), njurinsufficiens, inadekvat hydrering eller administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller salicylater. Under sådana förhållanden kan högre doser av dinatriumlevofolinat eller längre administreringstid vara indicerat.

Dinatriumlevofolinat har ingen effekt på icke-hematologiska toxiska effekter av metotrexat, såsom nefrotoxiciteten orsakad av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna. Patienter med fördröjd tidig metotrexatelimination har hög sannolikhet att utveckla reversibel njursvikt och alla toxiska reaktioner förenade med metotrexat (se produktresumén för metotrexat). En befintlig eller metotrexatinducerad njurinsufficiens kan vara förenad med en fördröjd utsöndring av metotrexat och kan öka behovet av högre doser eller mer långvarig användning av dinatriumlevofolinat.

Man måste undvika alltför höga doser av dinatriumlevofolinat eftersom de skulle kunna hämma antitumöraktiviteten hos metotrexat. Detta gäller i synnerhet CNS-tumörer där dinatriumfolinat ackumuleras efter upprepade kurer.

Resistens mot metotrexat till följd av en nedsatt membrantransport innebär även en resistens mot rescue-behandlingen med folinsyra, eftersom de båda läkemedlen delar samma transportsystem.

När laboratorieavvikelse eller kliniska toxiska effekter uppträder bör man alltid överväga möjligheten att patienten tar andra läkemedel som interagerar med metotrexat (t.ex. läkemedel som kan störa eliminationen av metotrexat eller bindningen till serumalbumin).

#### Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Dinatriumlevofolinat är en antidot mot folsyraantagonister – t.ex. metotrexat. Efter användning av metotrexat kan överdosering av dinatriumlevofolinat leda till att man förlorar effekten av metotrexatbehandlingen ("over-rescue").

När dinatriumlevofolinat ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen reduceras eller helt neutraliseras.

Samtidig administrering av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil har visat sig öka effekten och toxiciteten av 5-fluorouracil. Livshotande diarréer har observerats om 600 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil (i.v. bolus en gång per vecka) ges tillsammans med dinatriumlevofolinat. När dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil används i kombination, måste 5-fluorouracildosen reduceras kraftigare än när 5-fluorouracil används ensamt (se avsnitt 4.2, 4.5 och 4.8).

Dinatriumlevofolinat kan minska effekten av antiepileptiska substanser: fenobarbital, primidon, fenytoin och succinimider och kan öka frekvensen av anfall (en sänkning av plasmanivåerna av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan iaktas, eftersom levermetabolismen ökar till följd av att folat utgör en av cofaktorerna) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier har utförts på gravida eller ammande kvinnor. Inga formella reproduktionstoxikologiska studier på djur har genomförts med dinatriumlevofolinat. Det finns inga indikationer på att folsyra skulle inducera skadliga effekter vid administrering under graviditet. Under graviditet skall metotrexat endast ges på strikta indikationer, där nyttan av läkemedlet för modern skall vägas mot potentiella risker för fostret. Om behandling med metotrexat eller andra folatantagonister ändå sker under graviditet, finns det inga begränsningar för användning av dinatriumlevofolinat för att minska toxiciteten eller motverka effekten hos folatantagonisterna.

Användning av 5-fluorouracil är i allmänhet kontraindicerad under graviditet och amning; detta gäller även kombinationsbehandling med dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil.

Se även produktresuméerna för läkemedlen innehållande metotrexat, annan folatantagonist och 5-fluorouracil.

##### Amning

Det är okänt om dinatriumlevofolinat utsöndras i bröstmjolk. Dinatriumlevofolinat kan användas ensamt under amning om det anses nödvändigt beroende på de terapeutiska indikationerna. Metotrexat eller 5-fluorouracil utsöndras emellertid i bröstmjolk och båda de aktiva substanserna är kontraindicerade under amning. Amning måste upphöra innan sådan behandling initieras.

##### Fertilitet

Det finns ingen tillgänglig information om effekterna av enbart folsyra på fertilitet och allmän reproduktionsförmåga.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Dinatriumlevofolinat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens allmäntillstånd har sannolikt större betydelse än några effekter inducerade av detta läkemedel.

#### **4.8 Biverkningar**

### Frekvenser

Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

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

Mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), inga kända (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Alla terapeutiska indikationer

Immunsystemet	<u>Mycket sällsynt</u> Allergiska reaktioner inklusive anafylaktoida/ anafylaktiska reaktioner och urtikaria
Psykiska störningar	<u>Sällsynt</u> Sömlöshet, oro och depression efter höga doser
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Sällsynt</u> Ökad anfallsfrekvens hos epileptiker (se även avsnitt 4.5)
Magtarmkanalen	<u>Sällsynt</u> Gastrointestinala rubbningar efter höga doser
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<u>Mindre vanlig</u> Feber har iakttagits efter administrering av dinatriumlevofolinat som injektionsvätska, lösning

### Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

I allmänhet beror säkerhetsprofilen på vilken regim av 5-fluorouracil som används, på grund av förstärkningen av de 5-fluorouracilinducerade toxiska effekterna.

Blodet och lymfsystemet	<u>Mycket vanlig</u> Benmärgssvikt, inklusive dödliga fall
Metabolism och nutrition	<u>Ingen känd frekvens</u> Hyperammonemi
Hud och subkutan vävnad	<u>Vanlig</u> Palmar-plantar erytrodysestesi
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<u>Mycket vanlig</u> Mukositis, inklusive stomatit och kelit. Dödsfall har inträffat som en följd av mukositis.

### Regim med administrering en gång per månad:

Magtarmkanalen	<u>Mycket vanlig</u> Kräkningar och illamående
----------------	---

Ingen förstärkning av andra 5-fluorouracil inducerade toxiska effekter (t.ex. neurotoxicitet).

### Regim med administrering en gång per vecka:

Magtarmkanalen	<u>Mycket vanlig</u> Diarré vid högre grader av toxicitet, och dehydrering som leder till sjukhusinläggning för behandling och till och med dödsfall
----------------	---

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Det finns inga rapporterade sequelae hos patienter som har erhållit signifikant mer dinatriumlevofolinat än rekommenderad dosering.

Det finns ingen specifik antidot.

Vid användning av metotrexat kan en överdos av dinatriumlevofolinat leda till en minskad effekt av metotrexatet ("over-rescue").

Om en överdosering av kombinationen av 5-fluorouracil och dinatriumlevofolinat skulle inträffa, skall man följa de anvisningar som gäller vid överdosering av 5-fluorouracil.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V 03 AF

#### Verkningsmekanism

Folinsyra är formylderivatet av tetrahydrofolsyra d.v.s. den aktiva formen av folsyra. Levofolinsyra är den biologiskt aktiva L-isomeren av racemisk folinsyra. Den deltar i olika metabola processer som bl.a. purinsyntes, pyrimidinnukleotidsyntes och aminosyrametabolism.

#### Farmakodynamiska effekt

##### *Biokemisk logisk grund för metotrexatrescue-behandling med dinatriumlevofolinat*

Levofolinsyra används ofta för att minska toxiciteten och motverka effekten av folatantagonister, såsom metotrexat. Levofolinsyra och folatantagonister delar samma bärarmolekyl för membrantransport och konkurrerar om transporten in i cellerna, vilket stimulerar utflödet av folatantagonisten. Den skyddar också cellerna från effekterna av folatantagonisten genom att fylla på den reducerade folatpoolen. Levofolinsyra behöver inte reduceras av enzymet dihydrofolatreduktas. Den fungerar således som en i förväg reducerad H4-folatälla och kan därför kringgå folatantagonistens blockering av dihydrofolatreduktas och fungera som källa till de olika coenzymformerna av folsyra.

##### *Biokemisk logisk grund för kombinationen av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil*

5-fluorouracil kan hämma DNA-syntesen genom att binda till enzymet tymidylsyntetas. Kombinationen av dinatriumlevofolinat och 5-fluorouracil gör att det bildas ett stabilt ternärt komplex bestående av tymidylsyntetas, 5-fluorodeoxiuridinmonofosfat och 5,10-metylentetrahydrofolat.

Detta leder till en utökad blockad av tymidylsyntetas med en ökad hämning av DNA-biosyntesen, vilket leder till en ökad cytotoxicitet jämfört med monoterapi med 5-fluorouracil.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Dinatriumlevofolinat är bioekvivalent såväl med kalciumlevofolinat som med racematet dinatriumfolinat vad gäller plasmakoncentrationer av levofolinsyra och den huvudsakliga aktiva metaboliten 5-metyltetrahydrofolsyra efter intravenös administrering av samma molära dos av den aktiva isomeren.

#### Distribution

Proteinbindningen för levofolinsyra är cirka 27 %. Distributionsvolymen är cirka 17,5 liter.

#### Metabolism

Den aktiva isomeren levofolinsyra (L-5-formyltetrahydrofolsyra) metaboliseras snabbt till 5-metyltetrahydrofolsyra i levern. Det antas att denna omvandling ej är kopplad till närvaro av dihydrofolatreduktas.

#### Eliminering

Cirka 20 % av en intravenös dos utsöndras som oförändrad levofolinsyra i urinen. Clearance för levofolinsyra är cirka 205 ml/min. Efter intravenös administrering är halveringstiden för levofolinsyra och den aktiva metaboliten 5-metyltetrahydrofolsyra 0,5 timmar respektive 6,5 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxicitetstester har ej utförts med kombinationsbehandling med 5-fluorouracil.

Det finns ingen ytterligare information tillgänglig som är av relevans för förskrivaren och som inte redan beaktats i tillämpliga avsnitt i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Efter blandning med 5-fluorouracil eller spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning (se avsnitt 6.6):

Beredd lösning har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil under 72 timmar vid 20-25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden efter beredning och förvaringsbetingelserna före användning. Förvaringstiden bör normalt ej överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaskor av ofärgat typ I-glas med proppar av brombutylgummi och ”flip-off” kapsyler av aluminium.

Förpackningsstorlekar: Injektionsflaskor med 1 ml, 4 ml eller 9 ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förpackningar om 1 eller 5 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Natriumlevofolinat medac administreras intravenöst, antingen outspätt som injektion eller som infusion efter spädning. Beredning av infusionslösning måste ske under aseptiska förhållanden. Injektions-/infusionsvätskan, lösning kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Natriumlevofolinat medac är kompatibel med 5-fluorouracil.

Lösningen får endast användas om den är klar och fri från synliga partiklar.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24309

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2008-06-05

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-03-06

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-09-01