

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 54,65 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 50 mg levofolinezuur.

Elke injectieflacon met 1 ml bevat 54,65 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 50 mg levofolinezuur.

Elke injectieflacon met 4 ml bevat 218,6 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 200 mg levofolinezuur.

Elke injectieflacon met 9 ml bevat 491,85 mg dinatriumlevofolinaat equivalent met 450 mg levofolinezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie / infusie

Lichtgele, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dinatriumlevofolinaat is geïndiceerd

- om de toxiciteit en werking van foliumzuurantagonisten zoals methotrexaat tegen te gaan bij cytotoxische therapie en overdosering bij volwassenen en kinderen;
- in combinatie met 5-fluorouracil in cytotoxische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dinatriumlevofolinaat in combinatie met 5-fluorouracil bij cytotoxische therapie

Het gecombineerde gebruik van dinatriumlevofolinaat en 5-fluorouracil is voorbehouden voor artsen met ervaring in de combinatie van folinaten met 5-fluorouracil in cytotoxische therapie.

Verskillende schema's en verschillende doseringen worden gebruikt, zonder dat van een bepaalde dosering werd bewezen dat deze optimaal is. De volgende schema's werden gebruikt bij volwassenen en bejaarden in de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde dikkedarmkanker en worden gegeven als voorbeeld.

Tweewekelijks behandelingsschema: 100 mg/m² levofolinezuur (= 109,3 mg/m² dinatriumlevofolinaat) per intraveneuze infusie over twee uur, gevolgd door een bolus van 400 mg/m² van 5-fluorouracil en 22 uur infusie van 5-fluorouracil (600 mg/m²) gedurende 2 opeenvolgende dagen, om de 2 weken op dagen 1 en 2.

Wekelijks behandelingsschema: 10 mg/m² levofolinezuur (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinaat) per IV bolusinjectie of 100 tot 250 mg/m² levofolinezuur (= 109,3 mg/m² tot 273,25 mg/m² dinatriumlevofolinaat) als IV infusie over een periode van 2 uur plus 500 mg/m² 5-fluorouracil als IV bolusinjectie halverwege of aan het einde van de dinatriumlevofolinaatinfusie.

Maandelijks behandelingsschema: 10 mg/m² levofolinezuur (= 10,93 mg/m² dinatriumlevofolinaat) per IV bolusinjectie of 100 tot 250 mg/m² levofolinezuur (= 109,3 mg/m² tot 273,25 mg/m² dinatriumlevofolinaat) als IV infusie over een periode van 2 uur onmiddellijk gevolgd door 425 of 370 mg/m² 5-fluorouracil als IV bolusinjectie gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de combinatietherapie met 5-fluorouracil kan het nodig zijn om de dosering van 5-fluorouracil en het behandelingsvrije interval aan te passen naar gelang van de toestand van de patiënt, de klinische respons en de dosisbeperkende toxiciteit zoals vermeld in de productinformatie van 5-fluorouracil. De dinatriumlevofolinaatdosis hoeft niet verlaagd te worden.

Het aantal te gebruiken herhalingscycli is volgens het oordeel van de clinicus.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deze combinaties.

Dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling bij methotrexaattherapie

Aangezien het doseringsschema voor noodbehandeling met dinatriumlevofolinaat sterk afhangt van de dosering en methode van de methotrexaattoediening (matige of hoge dosis), moet het doseringsschema van dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling afhangen van het methotrexaatprotocol. Daarom is het beter om het methotrexaatprotocol te raadplegen (matige of hoge dosis) voor de dosering en wijze van toediening van dinatriumlevofolinaat.

De volgende richtlijnen kunnen dienen ter illustratie van schema's gebruikt bij volwassenen, bejaarden en kinderen:

Dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling moet parenteraal worden toegediend aan patiënten met malabsorptiesyndromen of andere maagdarmsstelselaandoeningen waarbij de enterale absorptie niet verzekerd is.

Doses boven 12,5 - 25 mg levofolinezuur moeten parenteraal worden toegediend vanwege de verzadigbaarheid van de enterale absorptie van dinatriumlevofolinaat.

Dinatriumlevofolinaat als noodbehandeling is noodzakelijk als methotrexaat wordt toegediend bij doses boven 500 mg/m² lichaamsoppervlak en moet overwogen worden bij doses van 100 mg - 500 mg/m² lichaamsoppervlak.

De dosis en duur van de noodbehandeling met dinatriumlevofolinaat hangen voornamelijk af van het type en de dosis van de methotrexaattherapie, het optreden van toxiciteitssymptomen en het individuele uitscheidingsvermogen voor methotrexaat. Over het algemeen is de eerste dosis van levofolinezuur 7,5 mg (3 - 6 mg/m²) toegediend over 12 - 24 uur (24 uur ten laatste) na het begin van de methotrexaatinfusie. Dezelfde dosis wordt om de 6 uur toegediend over een periode van 72 uur. Na verschillende parenterale doses kan overgeschakeld worden op de orale vorm.

Naast de toediening van dinatriumlevofolinaat zijn maatregelen die de onmiddellijke methotrexatuitscheiding zeker stellen belangrijk.

Deze maatregelen omvatten:

a. Alkalinisatie van de urine zodat de pH hoger is dan 7,0 vóór de infusie met methotrexaat (om de oplosbaarheid van methotrexaat en de metaboliëten te verhogen).

b. Onderhoud van een urineuitscheiding van 1800 - 2000 cc/m²/24 uur door grotere orale of intraveneuze inname van vocht op dagen 2, 3 en 4 na de methotrexaattherapie.

c. De plasmamethotrexaatconcentratie, BUN en creatinineconcentratie moeten gemeten worden op dagen 2, 3 en 4.

Deze maatregelen moeten vervolgd worden tot de plasmamethotrexaatconcentratie lager is dan 10⁻⁷ molair (0,1 µM).

Bij sommige patiënten wordt een vertraagde methotrexatuitscheiding waargenomen. De oorzaak hiervan kan liggen in de stapeling in een derde ruimte (zoals in ascites of pleuratransudaat), nierinsufficiëntie of onvoldoende hydratatie. Onder dergelijke omstandigheden kunnen hogere doses dinatriumlevofolinaat of verlenging van de toedieningsduur geïndiceerd zijn. Patiënten met een vertraagde vroege methotrexatelimiatie lopen een hogere kans op de ontwikkeling van omkeerbaar nierfalen.

Achtenveertig uur na het begin van de methotrexatinfusie moet de restconcentratie aan methotrexaat gemeten worden. Als het residuele methotrexaatniveau > 0,5 µmol/l is, moeten de dinatriumlevofolinaatdoses aangepast worden volgens de volgende tabel:

| Residuele methotrexaatconcentratie in het bloed 48 uur na het begin van de methotrexaattoediening: | Aanvullende toediening van levofolinezuur om de 6 uur gedurende 48 uur of tot de concentratie van methotrexaat lager is dan 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 |

Wijze van toediening

Dinatriumlevofolinaat wordt intraveneus toegediend, hetzij onverdund per injectie, of per infusie na verdunning. **Dinatriumlevofolinaat mag niet intrathecaal worden toegediend.**

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Dinatriumlevofolinaat is niet geschikt voor de behandeling van pernicioze anemie of andere vormen van anemie door vitamine B₁₂-tekort. Hoewel hematologische remissie kan optreden, blijven de neurologische tekenen progressief.

De combinatie van dinatriumlevofolinaat met 5-fluorouracil is niet geïndiceerd bij:

- bestaande contra-indicaties voor 5-fluorouracil
- ernstige diarree.

Therapie met dinatriumlevofolinaat gecombineerd met 5-fluorouracil mag niet ingezet of voortgezet worden bij patiënten die symptomen hebben van gastrointestinale toxiciteit, ongeacht de ernst, tot deze symptomen geheel verdwenen zijn. Patiënten met diarree moeten onder speciaal toezicht gehouden worden tot de diarree verdwenen is, omdat een snelle klinische verergering die leidt tot overlijden kan optreden (zie ook rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Met betrekking tot het gebruik van dinatriumlevofolinaat met methotrexaat of 5-fluorouracil tijdens de zwangerschap en borstvoeding, zie rubriek 4.6 en de samenvattingen van de productkenmerken voor methotrexaat- en 5-fluorouracilhoudende farmaceutische producten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dinatriumlevofolinaat mag alleen intraveneus worden toegediend, onverdund per injectie of per infusie na verdunning en mag niet intrathecaal worden toegediend.

Wanneer folinezuur intrathecaal werd toegediend na een intrathecale overdosis van methotrexaat, werd overlijden gemeld.

Algemeen

Dinatriumlevofolinaat mag alleen onder rechtstreeks toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van kankerchemotherapeutische stoffen gebruikt worden met methotrexaat of 5-fluorouracil.

De behandeling met dinatriumlevofolinaat kan pernicieuze anemie en andere vormen van anemie als gevolg van vitamine B₁₂-tekort verhullen.

Veel cytotoxische farmaceutische producten – directe of indirecte DNA-syntheseremmers – leiden tot macrocytose (hydroxycarbamide, cytarabine, mercaptopurine, tioguanine). Deze macrocytose mag niet behandeld worden met dinatriumlevofolinaat.

Epileptische patiënten

Bij epileptische patiënten behandeld met fenobarbital, fenytoïne, primidon en succinimiden, is er een kans op verhoging van de frequentie van toevallen door verlaging van de plasmaconcentraties van anti-epileptica. Klinisch toezicht, mogelijk ook van de plasmaconcentraties en zo nodig dosisaanpassing van het anti-epilepticum tijdens het gebruik van dinatriumlevofolinaat ook nog na de beëindiging ervan zijn aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dinatriumlevofolinaat/5-fluorouracil

In het gecombineerde behandelingsschema met 5-fluorouracil kan het toxiciteitsprofiel van 5-fluorouracil versterken of verschuiven door dinatriumlevofolinaat, met name bij oudere of verzwakte patiënten. De meest voorkomende tekenen zijn leukopenie, mucositis, stomatitis en/of diarree die dosisbeperkend kunnen zijn. Wanneer dinatriumlevofolinaat en 5-fluorouracil als combinatie worden gebruikt, moet de dosis 5-fluorouracil meer verlaagd worden in gevallen van toxiciteit dan wanneer 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt.

Gastro-intestinale toxiciteit wordt vaker waargenomen en kan ernstiger of zelfs levensbedreigend zijn (vooral stomatitis en diarree). In ernstige gevallen is de beëindiging van de behandeling met 5-fluorouracil en dinatriumlevofolinaat en ondersteunende intraveneuze therapie aangewezen.

De gecombineerde behandeling met 5-fluorouracil/dinatriumlevofolinaat mag niet ingezet noch voortgezet worden bij patiënten met symptomen van gastro-intestinale toxiciteit, ongeacht de ernst, tot al deze symptomen helemaal verdwenen zijn.

Omdat diarree een teken van gastrointestinale toxiciteit kan zijn, moeten patiënten met diarree onder nauwlettend toezicht gehouden worden tot de symptomen volkomen verdwenen zijn, aangezien een snelle klinische verergering die leidt tot overlijden kan optreden. Als diarree en/of stomatitis optreden, is het raadzaam om de dosis 5-fluorouracil te verlagen tot de symptomen volkomen verdwenen zijn. Vooral bejaarden en patiënten met zwakke lichamelijke prestaties door hun aandoening zijn vatbaar voor deze toxiciteit. Daarom moet er meer opgelet worden bij de behandeling van deze patiënten.

Patiënten moeten de instructie krijgen om hun behandelende arts onmiddellijk te raadplegen als stomatitis (lichte tot matige ulcera) en/of diarree (waterige stoelgang of darmbewegingen) twee keer per dag optreedt (zie ook rubriek 4.2).

Bijzondere voorzorgen zijn nodig bij de behandeling van bejaarde of invalide patiënten of patiënten die voorafgaand radiotherapie hebben ondergaan, omdat deze patiënten een hogere kans lopen op ernstige toxiciteit. Bij deze patiënten is het aanbevolen om te beginnen met een lagere dosis 5-fluorouracil.

Dinatriumlevofolinaat/methotrexaat

Dinatriumlevofolinaat mag niet tegelijk met een antineoplastische foliumzuurantagonist worden toegediend (bv. methotrexaat) om klinische toxiciteit te veranderen of te stoppen, omdat het therapeutische effect van de antagonist geneutraliseerd kan worden bij overdosis van de foliumzuurantagonist (zie hieronder).

Voor specifieke details over vermindering van de toxiciteit van methotrexaat verwijzen we naar de samenvatting van de productkenmerken van methotrexaat.

Een accidentiele overdosering met een foliumzuurantagonist, zoals methotrexaat, moet snel behandeld worden als een medisch spoedgeval. Naarmate de tijd tussen toediening van methotrexaat en de noodbehandeling met dinatriumlevofolinaat toeneemt, vermindert de werkzaamheid van dinatriumlevofolinaat tegen deze toxiciteit. Het is essentieel om de serummethotrexaatconcentratie te volgen om de optimale dosis en behandelingsduur met dinatriumlevofolinaat te bepalen. Een vertraagde methotrexaatuitscheiding kan veroorzaakt zijn door vochtophoping in een derde ruimte (bv. ascites, pleuratrassudaat), nierinsufficiëntie, onvoldoende hydratatie of toediening van niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen of salicylaten. Onder dergelijke omstandigheden kunnen hogere doses dinatriumlevofolinaat of verlenging van de toedieningsduur geïndiceerd zijn.

Dinatriumlevofolinaat heeft geen effect op de niet-hematologische toxiciteit van methotrexaat zoals de nefrotoxiciteit als gevolg van precipitatie van methotrexaat en/of metaboliet in de nier. Patiënten met een vertraagde vroege methotrexaateliminatie lopen een hogere kans op de ontwikkeling van omkeerbaar nierfalen en alle toxiciteitsreacties op methotrexaat (zie de samenvatting van de productkenmerken van methotrexaat). De aanwezigheid van bestaande of door methotrexaat geïnduceerde nierinsufficiëntie kan gepaard gaan met een vertraagde uitscheiding van methotrexaat en het kan zijn dat hogere doses of langduriger gebruik van dinatriumlevofolinaat nodig zijn.

Overmatig hoge doses dinatriumlevofolinaat moeten vermeden worden, aangezien dit de antitumoractiviteit kan verstoren van methotrexaat, vooral bij tumoren van het CZS waar dinatriumfolinaat zich opstapelt na herhaaldelijke kuren.

Resistentie voor methotrexaat als gevolg van verminderd transport door het membraan impliceert ook resistentie voor folinezuur als noodbehandeling, omdat beide farmaceutische producten hetzelfde transportsysteem gebruiken.

De mogelijkheid dat de patiënt andere geneesmiddelen gebruikt die interageren met methotrexaat (bv. geneesmiddelen die kunnen interfereren met de eliminatie van methotrexaat of binden aan serumalbumine) moet overwogen worden wanneer afwijkende laboratoriumwaarden of klinische toxiciteit wordt opgemerkt.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dinatriumlevofolinaat is een antidotum van foliumzuurantagonisten – bv. methotrexaat. Na het gebruik van methotrexaat kan overdosering met dinatriumlevofolinaat leiden tot verlies van het effect van de methotrexaattherapie ("over-rescue").

Wanneer dinatriumlevofolinaat samen wordt toegediend met een foliumzuurantagonist (bv. cotrimoxazol, pyrimethamine), kan de werkzaamheid van de foliumzuurantagonist verzwakken of volkomen geneutraliseerd worden.

Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van dinatriumlevofolinaat en 5-fluorouracil de werkzaamheid en toxiciteit van 5-fluorouracil versterkt. Levensbedreigende diarree werd waargenomen als 600 mg/m² 5-fluorouracil (IV bolus eenmaal per week) wordt toegediend samen met dinatriumlevofolinaat. Wanneer dinatriumlevofolinaat en 5-fluorouracil gebruikt worden als combinatie, moet de dosis 5-fluorouracil meer verlaagd worden dan wanneer 5-fluorouracil alleen wordt gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

Dinatriumlevofolinaat kan het effect verzwakken van anti-epileptica: fenobarbital, primidon, fenytoïne en succinimiden, en kan de frequentie van toevallen verhogen (een daling van de plasmaconcentratie van anticonvulsieve enzymatische inductoren kan waargenomen worden omdat het levermetabolisme versterkt aangezien folaten één van de cofactoren zijn) (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd bij zwangere of borstvoeding gevende vrouwen. Er werd geen officieel onderzoek naar toxiciteit bij dieren uitgevoerd met dinatriumlevofolinaat. Er zijn geen aanwijzingen dat folinezuur schadelijke effecten induceert als het toegediend wordt tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap mag methotrexaat alleen toegediend worden bij strikte indicatie, als het voordeel van de toediening voor de moeder opweegt tegen mogelijke gevaren voor de foetus. Als behandeling met methotrexaat of andere folaatantagonisten plaatsvindt ondanks een zwangerschap, dan zijn er geen beperkingen voor het gebruik van dinatriumlevofolinaat om de toxiciteit te verminderen of de effecten tegen te gaan.

Gebruik van 5-fluorouracil is over het algemeen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding; dit geldt ook voor het gecombineerde gebruik van dinatriumlevofolinaat met 5-fluorouracil.

Lees ook de Samenvattingen van de Productkenmerken voor geneesmiddelen met methotrexaat, andere folaatantagonisten en 5-fluorouracil.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dinatriumlevofolinaat in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Dinatriumlevofolinaat mag alleen gebruikt worden tijdens de borstvoeding als dit noodzakelijk geacht wordt volgens de therapeutische indicaties.

Methotrexaat of 5-fluorouracil worden echter uitgescheiden in de moedermelk en beide werkzame stoffen zijn gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Borstvoeding moet worden gestaakt voordat een dergelijke behandeling wordt ingezet.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van alleen folinezuur op de vruchtbaarheid en de algehele reproductieve functie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dinatriumlevofolinaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De algemene toestand van de patiënt heeft waarschijnlijk meer invloed dan effecten die door dit geneesmiddel worden geïnduceerd.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Alle therapeutische indicaties

| | |
|---|--|
| Immuunsysteemaandoeningen | <u>Zeer zelden</u> Allergische reacties, waaronder anafylactoïde / anafylactische reacties en netelroos |
| Psychische stoornissen | <u>Zelden</u> Slapeloosheid, agitatie en depressie na hoge doses |
| Zenuwstelselaandoeningen | <u>Zelden</u> Toename in de frequentie van epilepsie-aanvallen (zie ook rubriek 4.5) |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | <u>Zelden</u> Maagdarmsstoornissen na hoge doses |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | <u>Soms</u> Koorts werd waargenomen na toediening van dinatriumlevofolinaat als oplossing voor injectie |

Combinatietherapie met 5-fluorouracil

Over het algemeen hangt het veiligheidsprofiel af van het toegepaste behandelingsschema van 5-fluorouracil door de versterking van de toxiciteit geïnduceerd door 5-fluorouracil.

| | |
|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | <u>Zeer vaak</u> Beenmergfalen, inclusief fatale gevallen |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | <u>Niet bekend</u> Hyperammoniëmie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | <u>Vaak</u> Palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | <u>Zeer vaak</u> Mucositis, inclusief stomatitis en cheilitis. Fatale gevallen zijn opgetreden als gevolg van mucositis. |

Maandelijks behandelingsschema:

| | |
|------------------------------|---|
| Maagdarmsstelselaandoeningen | <u>Zeer vaak</u> Braken en misselijkheid |
|------------------------------|---|

Geen versterking van andere door 5-fluorouracil geïnduceerde toxiciteit (bv. neurotoxiciteit).

Wekelijks behandelingschema:

| | |
|-----------------------------|--|
| Maagdarmstelselaandoeningen | <u>Zeer vaak</u> Diarree met hogere toxiciteitsgraden en dehydratie die opname in het ziekenhuis vereist voor behandeling en zelfs tot de dood kan leiden |
|-----------------------------|--|

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

| | |
|---|--|
| <u>EUROSTATION II</u> <u>Victor Hortaplein, 40/40</u> <u>B-1060 Brussel</u> | <u>Postbus 97</u> <u>B-1000 Brussel Madou</u> |
|---|--|

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er werden geen sequelae gemeld bij patiënten die significant meer dinatriumlevofolinaat kregen dan de aanbevolen dosering.

Er is geen specifiek antidotum.

Bij gebruik van methotrexaat kan een overdosering van dinatriumlevofolinaat leiden tot verlies van effect van methotrexaat ("over-rescue").

Bij overdosering met de combinatie van 5-fluorouracil en dinatriumlevofolinaat moeten de instructies voor overdosering met 5-fluorouracil worden gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: detoxificerende stoffen voor antineoplastische behandeling,
ATC-code: V 03 AF

Werkingsmechanisme

Folinezuur is het formylderivaat van tetrahydrofolinezuur, d.i. de actieve vorm van folinezuur. Levofolinezuur is de biologisch actieve L-isomeer van racemisch folinezuur. Het is betrokken bij uiteenlopende metabolische processen, waaronder de purinesynthese, pyrimidinenucleotidesynthese en het aminozuurmetabolisme.

Farmacodynamische effecten

Biochemische argumenten voor methotrexaat-noodbehandeling met dinatriumlevofolinaat

Levofolinezuur wordt vaak gebruikt om de toxiciteit te verminderen en de werking van foliumzuurantagonisten, zoals methotrexaat, tegen te werken. Levofolinezuur en foliumzuurantagonisten concurreren voor dezelfde molecule voor transport door het membraan, waardoor de uitstroom van foliumzuurantagonisten gestimuleerd wordt. Het beschermt de cellen ook tegen de effecten van de foliumzuurantagonist door aanvulling van de verminderde folaatvoorraad. Levofolinezuur vereist geen reductie door het enzym dihydrofolaatreductase. Het dient dus als reeds

gereduceerde bron van H4-folaat; zo kan het de blokkade door foliumzuurantagonisten van dihydrofolaatreductase omzeilen en een bron vormen voor de verschillende co-enzymvormen van foliumzuur.

Biochemische argumenten voor de combinatie van dinatriumlevofolinaat met 5-fluorouracil:
5-fluorouracil kan de DNA-synthese inhiberen door binding aan het enzym thymidylaatsynthetase. De combinatie van dinatriumlevofolinaat met 5-fluorouracil leidt tot de vorming van een stabiel ternair complex bestaande uit thymidylaatsynthetase, 5-fluorodeoxyuridinemonofosfaat en 5,10-methyleentetrahydrofolaat. Dit leidt tot een langdurige blokkade van thymidylaatsynthetase met versterkte inhibitie van de biosynthese van DNA, wat de cytotoxiciteit vergeleken met 5-fluorouracilmonotherapie versterkt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Dinatriumlevofolinaat is bio-equivalent met calciumlevofolinaat en ook met het racemaat dinatriumfolinaat wat betreft de plasmaconcentraties van levofolinezuur en de voornaamste actieve metaboliet, 5-methyltetrahydrofolinezuur na intraveneuze toediening van dezelfde molaire dosis van de actieve isomeer.

Distributie

Levofolinezuur bindt voor ongeveer 27% aan eiwitten. Het distributievolume bedraagt ongeveer 17,5 liter.

Biotransformatie

De actieve isomeer van levofolinezuur (1-5-formyltetrahydrofolinezuur) wordt in de lever snel omgezet in 5-methyltetrahydrofolinezuur. Verondersteld wordt dat deze omzetting geen verband houdt met de aanwezigheid van dihydrofolaatreductase.

Eliminatie

Ongeveer 20% van een intraveneuze dosis wordt onveranderd uitgescheiden als levofolinezuur in de urine. De klaring van levofolinezuur is ongeveer 205 ml/min. Na intraveneuze toediening bedraagt de halfwaardetijd van levofolinezuur en de actieve metaboliet, 5-methyltetrahydrofolinezuur respectievelijk 0,5 uur en 6,5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden geen toxiciteitstests uitgevoerd over het gecombineerde gebruik met 5-fluorouracil. Er is geen relevante aanvullende informatie beschikbaar voor de voorschrijvend arts die nog niet opgenomen is in andere relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na vermenging met 5-fluorouracil of verdunning met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing (zie rubriek 6.6):

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik zijn aangetoond voor 72 uur bij 20 - 25 °C.

Uit microbiologische overwegingen moet het bereide product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en deze zouden normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 - 8 °C, tenzij het verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons type I met bromobutyl rubber stop en afsluitkapje van aluminium met afscheurschijfje.

Verpakkingsgrootten: Injectieflacons met 1 ml, 4 ml, of 9 ml oplossing voor injectie / infusie in pakken van 1 of 5 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Levofolic wordt intraveneus toegediend, hetzij onverdund voor injectie of door infusie na verdunning. De oplossing voor infusie moet bereid worden in aseptische omstandigheden. De oplossing voor injectie / infusie mag verdund worden met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 5% glucoseoplossing.

Levofolic is verenigbaar met 5-fluorouracil.

Alleen heldere oplossingen zonder partikels mogen gebruikt worden.

Alleen voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Levofolic 50 mg/ml: BE314596
Levofolic 200 mg/4ml: BE314605
Levofolic 450 mg/9ml: BE314614

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03.03.2008
Datum van laatste verlenging: 06.03.2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

Datum van herziening van de tekst: 04/2020
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2020