Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Acidum levofolinicum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Levofolic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levofolic
3. Jak stosować lek Levofolic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Levofolic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Levofolic i w jakim celu się go stosuje

Stosowanie leku Levofolic w skojarzeniu z metotreksatem
Lek Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji należy do grupy leków zmniejszających toksyczność leków przeciwnowotworowych. Są to leki stosowane podczas leczenia nowotworów (leczenie cytostatyczne) w celu zapobiegania toksyczności cytostatyków.

Lek Levofolic jest stosowany w leczeniu nowotworów u dorosłych i u dzieci w celu zmniejszenia toksyczności i zapobiegania działaniu takich leków jak metotreksat, który hamują działanie endogennego kwasu foliowego (dlatego są nazywane antagonistami kwasu foliowego). Przedawkowanie antagonistów kwasu foliowego również można leczyć lekiem Levofolic.

Stosowanie leku Levofolic w skojarzeniu z 5-fluorouracylem
Wykazano, że lek Levofolic zwiększa działanie niektórych cytostatyków. Dlatego też jest stosowany w leczeniu nowotworów w celu zwiększenia uszkadzania komórek przez lek przeciwnowotworowy pod nazwą 5-fluorouracyl.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levofolic

Kiedy nie stosować leku Levofolic
- jeśli pacjent ma uczulenie na kwas l-folinowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6),
- u pacjenta z niedokrwistością złośliwą lub inną niedokrwistością z niedoboru witaminy B_{12},
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu, w szczególności u kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, jeśli u pacjenta występuje ciężka biegunka.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Levofolic należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Informacje ogólne
Lek Levofolic należy stosować wyłącznie z metotreksatem lub 5-fluorouracylem pod bezpośrednim nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów.

Kwasu l-folinowego nie wolno podawać do płynu rdzeniowego (dooponowo), ponieważ zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zgon, w związku z taką drogą podania.

Jeśli pacjent jest leczony określonymi lekami cytotoksycznymi (uszkadzającymi komórki) takimi jak hydroksykarbamid, cytarabina, merkaptopuryna, tioguanina, u pacjenta może rozwinąć się makrocytemia (powiększenie czerwonych krwinek). Takich przypadków makrocytemii nie należy leczyć kwasem l-folinowym.

W przypadku pacjentów z napadami padaczkowymi, leczonych określonymi lekami (fenobarbitalem, fenytoiną lub prymidonem), może istnieć ryzyko zwiększenia częstości napadów. Wynika to ze zmniejszenia stężenia leków przeciwpadaczkowych w osoczu krwi pacjenta. Lekarz prowadzący będzie prawdopodobnie wykonywać badania krwi podczas leczenia kwasem l-folinowym i po zakończeniu takiego leczenia. Można określić stężenie leku przeciwpadaczkowego w osoczu krwi i jeśli konieczne dostosować dawkę.

Specjalne środki ostrożności podczas stosowania leku Levofolic w terapii skojarzonej z metotreksatem
Lekarz prowadzący zapewni, aby kwasu l-folinowego nie podawano pacjentowi jednocześnie z antagonistami kwasu foliowego (np. z metotreksatem), ponieważ działanie lecznicze antagonisty może być zmniejszone.

Ponadto lekarz będzie unikać nadmiernych dawek kwasu l-folinowego, ponieważ może to pogorszyć działanie przeciwnowotworowe metotreksatu.

Niemniej przypadkowe przedawkowanie antagonisty kwasu foliowego takiego jak metotreksat będzie natychmiast leczone jako przypadek nagły wymagający leczenia doraźnego.

Wydalanie metotreksatu może być opóźnione w związku z kumulacją płynów np. w jamie otrzewnowej lub w przestrzeni pomiędzy klatką piersiową a płucami, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nieprawidłowo nawodnionych lub stosujących określone leki przeciwzapalne lub przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, na przykład ibuprofen, diklofenak lub salicylany takie jak kwas acetylosalicylowy).
W takich okolicznościach mogą być wskazane większe dawki leku Levofolic lub wydłużenie okresu podawania.

Opóźnienie wydalania metotreksatu może z kolei wpływać na czynność nerek powodując zwiększenie stężenia metotreksatu we krwi.
W takim przypadku pacjent może otrzymać większe dawki leku Levofolic lub okres podawania kwasu l-folinowego może zostać wydłużony.

Specjalne środki ostrożności podczas stosowania leku Levofolic w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem
W terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem kwas l-folinowy może zwiększać ryzyko działań toksycznych 5-fluorouracylu. Do najczęściej występujących objawów, które mogą ograniczać dawkę należą:
- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- zapalenie błon śluzowych (np. w jamie ustnej i [lub] w żołądku),
- biegunka.

Jeśli u pacjenta występują wodniste stolce dwa razy w ciągu doby i (lub) zapalenie błon śluzowych żołądka (łagodne lub umiarkowane wrzody), należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, niezależnie od ich nasilenia, pacjentowi nie będzie podany 5-fluorouracyl w terapii skojarzonej z kwasem l-folinowym ani taka terapia nie będzie kontynuowana.
W szczególności, jeśli u pacjenta wystąpi biegunka, będzie on objęty ścisłą obserwacją, ponieważ jego stan może szybko ulec pogorszeniu i mogą nastąpić ciężkie działania niepożądane. Po całkowitym

ustąpieniu objawów ze strony przewodu pokarmowego można będzie rozpocząć lub wznowić leczenie 5-fluorouracylem w terapii skojarzonej z kwasem l-folinowym.

Pacjenci w podeszłym wieku lub w ciężkim stanie lub pacjenci, którzy byli poddani radioterapii, powinni zachować szczególną ostrożność, gdyż kwas l-folinowy może zwiększać ryzyko toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Lek Levofolic a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Działanie następujących leków może być zmienione, jeśli jednocześnie stosowany jest Levofolic: fenobarbital, prymidon, fenytoina i imidy kwasu bursztynowego (leki stosowane w leczeniu padaczki). Lekarz może skontrolować stężenie tych leków we krwi oraz zmienić dawkę, aby zapobiec nasileniu drgawek (napadów).

Jeśli lek Levofolic jest podawany jednocześnie z metotreksatem, wówczas może zaburzyć prawidłowe działanie tego leku.

Równoczesne stosowanie leku Levofolic z 5-fluorouracylem zwiększa skuteczność i nasila działania niepożądane 5-fluorouracylu.

W przypadku podawania leku Levofolic wraz z antagonistą kwasu foliowego (np. kotrymoksazol, pirymetamina) skuteczność antagonisty kwasu foliowego może być zmniejszona lub całkowicie zniesiona.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Jest mało prawdopodobne, że lekarz zaleci przyjmowanie/stosowanie antagonisty kwasu foliowego lub 5-fluorouracylu w okresie ciąży lub karmienia piersią. Jednakże, jeśli pacjentka przyjmowała/stosowała antagonistę kwasu foliowego w okresie ciąży lub karmienia piersią, ten lek (Levofolic) może zostać zastosowany do złagodzenia działań niepożądanych.

Ciąża
Brak jest doniesień, że lek Levofolic wywołuje szkodliwe działania po podaniu u kobiet w ciąży.

W przypadku kobiet w ciąży metotreksat jest podawany wyłącznie wtedy, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko dla dziecka.
Nie ma ograniczeń do stosowania l-folinianu disodu w celu zmniejszenia lub zapobiegania działaniu metotreksatu u kobiet w ciąży.

Pacjentkom w ciąży nie wolno podawać leku Levofolic w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem.

Karmienie piersią
Przed rozpoczęciem leczenia metotreksatem lub 5-fluorouracylem należy przerwać karmienie piersią.

Można stosować Levofolic w monoterapii podczas karmienia piersią, jeśli jest to konieczne.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Brak dowodów wskazujących, że lek Levofolic w monoterapii ma wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ogólny stan pacjenta ma większe znaczenie niż wpływ powodowany przez lek Levofolic.

Lek Levofolic zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Levofolic

Za przygotowanie i podanie leku Levofolic odpowiada wyłącznie wyszkolony personel medyczny.

Lek Levofolic jest podawany dożylnie bez rozcieńczenia we wstrzyknięciu lub po rozcieńczeniu podczas infuzji.

Nie wolno podawać leku Levofolic do rdzenia kręgowego (dooponowo).

Dawka leku Levofolic w celu zapobiegania objawom toksyczności podczas leczenia metotreksatem
Pacjentom otrzymującym metotreksat przeciwnowotworowo w dawce większej niż 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.) należy podać kwas l-folinowy po podaniu metotreksatu. Lekarz może również rozważyć podanie kwasu l-folinowego w przypadku stosowania metotreksatu w dawce 100 mg/m² pc. – 500 mg/m² pc.

Lekarz ustali dawkę leku w zależności od stanu pacjenta.
Dawka leku Levofolic w celu zwiększenia działania cytotoksycznego 5-fluorouracylu
Stosowane są różne schematy leczenia lekiem Levofolic w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem (schemat tygodniowy, dwutygodniowy i miesięczny).

Lekarz ustali dawkę w odniesieniu do stanu pacjenta w ramach odpowiedniego schematu leczenia.
Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Levofolic
Nadmierna ilość leku Levofolic może eliminować skuteczność antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat. Jeśli nastąpi przedawkowanie 5-fluorouracylu w skojarzeniu z lekiem Levofolic, należy postępować zgodnie z instrukcjami w przypadku przedawkowania 5-fluorouracylu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z niżej wymienionych objawów należy natychmiast przerwać stosowanie leku Levofolic i skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do najbliższego oddziału ratunkowego.

Bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)
- Ciężka reakcja alergiczna – u pacjenta może nagle pojawić się swędząca wysypka (pokrzywka), obrzęk rąk, stóp, kostek, twarzy, ust, jamy ustnej lub gardła (który może spowodować trudności z połykaniem lub oddychaniem) oraz odczucie omdlenia.
  Jest to poważne działanie niepożądane, które może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej.

Inne działania niepożądane, które mogą wystąpić:

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów):
- gorączka.

Rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 pacjentów):
- trudności ze spaniem (bezsenność), pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek,
- problemy ze strony układu pokarmowego (po podaniu dużych dawek),
- zwiększenie częstości występowania drgawek (napadów) u pacjentów z padaczką.

L-folinian disodu w leczeniu skojarzonym z 5-fluorouracylem
W przypadku stosowania kwasu l-folinowego w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi zawierającymi fluoropirymidyny, istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia następujących działań niepożądanych drugiego leku.

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- spadek liczby komórek krwi (w tym stany zagrażające życiu),
- zapalenie (bolesny obrzęk i zaczerwienienie) błony śluzowej jelit i jamy ustnej (występowały stany zagrażające życiu).

Często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów):
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni i podeszw stóp, które mogą powodować złuszczanie skóry (zespół dłoniowo-podeszwowy).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- przekraczające normę stężenie amoniaku we krwi (produkt przemiany materii wytwarzany przez organizm).

Zazwyczaj profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem, w związku z nasilaniem działań toksycznych wywoływanych przez 5-fluorouracyl.

Schemat miesięczny:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- wymioty, nudności.

Nie obserwowano nasilenia innych działań toksycznych wywołanych stosowaniem 5-fluorouracylu (np. neurotoksyczności).

Schemat tygodniowy:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):
- ciężka biegunka i odwodnienie, które może być spowodowane biegunką, wymagające hospitalizacji w związku z koniecznością leczenia, a nawet zgon.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: 22 49-21-301, Faks: 22 49-21-309,
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Levofolic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 ºC – 8 ºC).

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Levofolic
Substancją czynną leku jest kwas l-folinowy.

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.

Pozostałe składniki leku to sodu wodorotlenek, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Levofolic i co zawiera opakowanie
Lek Levofolic jest przezroczystym, bezbarwnym lub lekko żółtym roztworem do wstrzykiwań/infuzji.
Lek jest dostępny w fiolkach z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkości opakowań:
Fiolki zawierające 1 ml, 4 ml lub 9 ml roztworu do wstrzykiwań /infuzji w opakowaniach po 1 lub 5 fiolek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy
Telefon: +48 22 43000-30
e-mail: kontakt@medac.pl

Ten lek jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego i w Zjednoczonym Królestwie (Irlandii Północnej) pod następującymi nazwami:

Belgia	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion
	Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie
	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Estonia	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finlandia	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
	Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Francja	Levofolinate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Litwa	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Łotwa	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/ infūzijai
Niemcy	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Polska	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Portugalia	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Słowacja	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok
Słowenia	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Szwecja	Natriumlevofolinat medac
Włochy	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Zjednoczone Królestwo (Irlandia Północna)	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 27.03.2026.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja dotycząca przygotowania do stosowania leku Levofolic

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.

Do podawania dożylnego.

Okres ważności po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu z 5-fluorouracylem lub rozcieńczeniu roztworem sodu chlorku 9 mg/ml (0,9%) lub 5% roztworem glukozy:

wykazano stabilność chemiczną i fizyczną leku przez 72 godziny 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°C–8°C, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Dawkowanie i sposób podawania

<u>Zwiększenie cytotoksyczności 5-fluorouracylu</u>

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.

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

5-fluorouracylu i trwająca 22 godziny infuzja 5-fluorouracylu (600 mg/m² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tygodnie w dniach 1 i 2.

Schemat tygodniowy: dawka 10 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w infuzji dożylnej trwającej 2 godziny plus 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego w połowie lub po zakończeniu infuzji l-folinianu disodu.

Schemat miesięczny: dawka 10 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w infuzji dożylnej trwającej 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m² 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. 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, gdy wchłanianie jelitowe nie jest gwarantowane. Dawki powyżej 12,5–25 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 mg/m² pc. Jeżeli metotreksat podaje się w dawkach 100–500 mg/m² pc., należy rozważyć podanie l-folinianu disodu.

Dawkowanie i czas trwania leczenia ochronnego zależy 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 mg (3–6 mg/m² pc.) i podawana jest 12–24 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:

a. Alkalizację moczu, aby pH było większe niż 7,0 przed infuzją metotreksatu (w celu zwiększenia rozpuszczalności metotreksatu i jego metabolitów).

b. Utrzymanie wydalania moczu na poziomie 1800–2000 $cm^3/m^2/24$ godziny za pomocą zwiększenia objętości płynów podawanych doustnie lub dożylnie w dniach 2., 3. i 4. po podaniu metotreksatu.

c. Należy mierzyć stężenie metotreksatu w osoczu, 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.