

LEUCOVORIN-TEVA
solution for injection 10 mg/ml

Part IB 1: Summary of Product Characteristics

Кратка характеристика на продукта

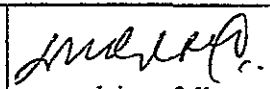
1. Търговско име на лекарствения продукт

LEUCOVORIN-TEVA

ЛЕУКОВОРИН-ТЕВА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-8474 / 23.01.04

648/17.12.03 

2. Количествен и качествен състав

Един ml Leucovorin разтвор за инжекции съдържа folinic acid 10.00 mg като calcium folinate 10.8 mg.

Всеки флакон от различните дозови форми съдържа съответно folinic acid 50 mg (5 ml), 100 mg (10 ml), 200 mg (20 ml), 300 mg (30 ml), 350 mg (35 ml) и 500 mg (50 ml) като calcium folinate.

Компонент	Функция	Количество за мл	Количество за флакон (5 ml)	Количество за флакон (10 ml)	Количество за флакон (20 ml)	Количество за флакон (30 ml)	Количество за флакон (35 ml)	Количество за флакон (50 ml)	Specs.
Leucovorin*	Активен инградиент	10.0 mg	50.0 mg	100.0 mg	200.0 mg	300.0 mg	350.0 mg	500.0 mg	USP/ Eur.Ph. Internal specs.

* Като Leucovorin Calcium

За помощните вещества: виж 6.1

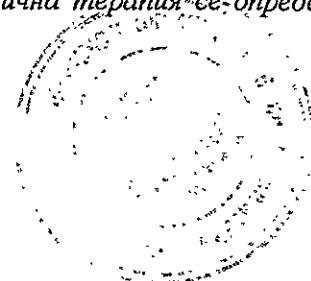
3. Лекарствена форма

Solution for injection
Разтвор за инжекции

4. Клинични данни

4.1 Показания

Леуковорин е показан за намаляване на токсичността и противодействие на антагонистите на фолиевата киселина, като метотрексат при цитотоксична терапия, и предозиране при деца и възрастни. Употребата при цитотоксична терапия се определя като "интензивна протективна терапия".



Леуковорин в комбинация с 5-флуороурацил е показан за палиативно лечение на напреднал колоректален карцином.

4. 2 Дозировка и начин на употреба

Leucovorin се прилага парентерално като интрамускулна инжекция или интравенозна инжекция, или инфузия. Да не се прилага леуковорин интратекално.

При интравенозно приложение скоростта на приложение не трябва да превишава 160 mg calcium folinate за минута, поради съдържанието на калций в разтвора.

За интравенозна инфузия, леуковорин разтвор за инжекции може да бъде разреден преди употреба с натриев хлорид 0.9% или глюкоза 5% за интравенозна инфузия. Виж също раздел 6.6.

Дозировка

Интензивна протективна терапия

Тъй като дозировката на интензивната протективна терапия с леуковорин сериозно зависи от дозировката и метода на прилагане на средните или високите дози метотрексат, прилаганата схема за лечение на метотрексата диктува дозовите схеми на леуковориновата интензивна протективна терапия. Следователно, за дозировката и метода на прилагане на леуковорин е най-добре да се позоваваме на прилаганите схеми за лечение със средни или високи дози метотрексат.

Като илюстрация за дозова схема за интензивна протективна терапия с леуковорин могат да служат следните основни насоки:

Интензивна протективна терапия с леуковорин е необходима, когато метотрексатът се въвежда в дози, надхвърлящи 500 mg/m^2 телесна повърхност и трябва да се има пред вид при дози от $100 \text{ mg} - 500 \text{ mg/m}^2$ телесна повърхност.

Дозировката и продължителността на употреба на леуковорин зависи главно от типа и дозата на метотрексата, от появата на симптоми на токсичност и индивидуалната екскреция на метотрексата. Като правило, първата доза на леуковорин е 15 mg ($6 - 12 \text{ mg/m}^2$), която трябва да бъде приложена 12-24 часа (най-късно след 24 часа) след започването на инфузията на метотрексата. Същата доза се дава на всеки 6 часа в течение на един период от 72 часа. След прилагането на няколко парентерални дози, лечението може да бъде превключено на прилагане на пероралната форма.

Мерките за осигуряване на бърза екскреция на метотрексата, като поддържане на висока диуреза и алкализиране на урината, са неотменна част от интензивната протективна терапия при приложението на леуковорин. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез ежедневно измерване на серумния креатинин.

Четиридесет и осем часа след началото на инфузията на метотрексат, трябва да бъде измерено нивото на резидуалния метотрексат. Ако нивото на резидуалния метотрексат е $> 0.5 \text{ } \mu\text{mol/l}$, дозировката на леуковорин трябва да бъде адаптирана според следващата таблица:



Кръвно ниво на резидуален метотрексат, 48 часа след началото на прилагане на метотрексат. Да бъде прилаган леуковорин допълнително на всеки 6 часа в течение на 48 часа докато нивата на метотрексат станат по-ниски от 0.05 $\mu\text{mol/l}$:	
$\geq 0.5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1.0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2.0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

В комбинация с 5-флуороурацил за палиативно лечение на метастатичен колоректален карцином

Различни лечебни схеми и различни дозировки са били използвани, без някоя дозировка да е била доказана като оптимална.

Посочените схеми са прилагани при възрастни и лица в напреднала възраст. Няма данни за приложението на посочените комбинации при деца.

- Схема веднъж седмично: инфузия на леуковорин 20 mg/m^2 болус интравенозно или 200 mg/m^2 инфузия в продължение на 2 часа, с 5-флуороурацил 500 mg/m^2 като болусна интравенозна инжекция по средата или в края на леуковориновата инфузия.
- Схема веднъж на две седмици: Инфузия на леуковорин 200 mg/m^2 в продължение на два часа, последвана от болус 400 mg/m^2 5-флуороурацил и 22 часова инфузия на 5-флуороурацил (600 mg/m^2) в два последователни дни на всеки две седмици на първия и втория ден.
- Схема веднъж месечно: веднъж месечно в продължение на 5 последователни дни леуковорин 20 mg/m^2 болусно интравенозно приложение или 200 mg/m^2 интравенозна инфузия в продължение на 2 часа непосредствено последван от 425 или 370 mg/m^2 5-флуороурацил.

При приложението в комбинация с 5-флуороурацил може да се наложи модификация на дозата 5-флуороурацил и интервала, в който не се прилага терапия в зависимост от състоянието на пациента, клиничния отговор и дозолимитиращата токсичност на 5-флуороурацил, посочена в КХП за 5-флуороурацил. Не се налага редукция на дозата на леуковорин.

Броят цикли на приложение е по преценка на клинициста.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леуковорин (калциев фолинат) или към някое от помощните вещества.

Пернициозна анемия и други мегалобластни анемии (тъй като има само хематологична ремисия) и други анемии, дължащи се на дефицит на витамин В₁₂. Може да се наблюдава частична хематологична ремисия, докато неврологичните прояви продължат да прогресират.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки

При лечението на предозиране на антагонистите на фолиевата киселина, леуковоринът трябва да се приложи колкото е възможно по-скоро. Колкото интервалът от време между приложението на антагонисти на фолиевата киселина (т.е. метотрексат) и леуковориновата интензивна протективна терапия нараства, ефективността на леуковорина да противодейства на хематологичната токсичност намалява.

Когато се използва като интензивна протективна терапия срещу ефектите на метотрексата, леуковорин калций трябва да се използва предпазливо при наличието на увреждания на бъбречната функция или при плеврални или перитонеални изливи, тъй като тези проблеми могат да въздействат върху екскрецията на метотрексата. Пациенти получаващи леуковоринова интензивна протективна терапия срещу токсичните ефекти на метотрексата, трябва да бъдат под наблюдение на лекар, който е с опит в провеждането на лечение с високи дози метотрексат.

Мониторирането на серумната концентрация на метотрексата е съществено за определяне на оптималната доза и продължителността на лечението с леуковорин.

Забавена екскреция на метотрексат може да бъде предизвикана от събиране на течност в третото пространство (т.е. асцит, плеврални изливи), бъбречна недостатъчност или неадекватна хидратация. При такива обстоятелства могат да бъдат индицирани по-високи дози леуковорин или продължено прилагане. Дозите, по-високи от тези препоръчани за орална употреба, трябва да бъдат прилагани интравенозно.

Ако метотрексатът се приложи интратекално като локална терапия и леуковорин калций се използва конкурентно, присъствието на тетрахидрофолат, който дифундира лесно в цереброспиналната течност, може да *неутрализира* антинеопластичния ефект на метотрексата.

Има докладвани смъртни случаи при интратекално приложение на folinic acid след интратекално предозиране метотрексат.

Леуковорин интензифицира токсичността на 5-флуороурацила. Когато лекарствата се прилагат едновременно, дозата на 5-флуороурацила трябва да бъде по-ниска от обикновено използваната.

Лечение с леуковорин/5-флуороурацил не трябва да бъде започвано или продължавано при пациенти, които имат симптоми на гастроинтестинална токсичност или някакво влошаване, докато тези симптоми не изчезнат напълно.

Леуковорин калций не се препоръчва за лечение на пернициозна анемия или други мегалобластни анемии, секундерни на липсата на витамин B₁₂, тъй като това може да предизвика хематологична ремисия, докато неврологичните прояви продължават да прогресират.

Пациентите с диария трябва да бъдат наблюдавани с особено внимание докато диарията престане, тъй като може да се появи бързо клинично влошаване, водещо до смърт. Възрастните и/или немощни пациенти са изложени на голям риск от тежка гастроинтестинална токсичност.

*Докладвано е рядко за появата на припадъци и/или синкопи при пациенти с карциноми, получаващи леуковорин, обикновено в съчетание с прилагането на флуоропиримидин и най-често при тези с метастази в ЦНС или други предразполагащи фактори, обаче, причинна връзка не е била установена.

При пациенти с епилепсия, лекувани с Phenobarbital, phenytoin, primidone и succinimides има риск от повишена честота на гърчове в резултат от намалена плазмена концентрация на анти-епилептичните медикаменти. В тези случаи се препоръчва клинично мониториране, мониториране на плазмените концентрации и, при необходимост, коригиране на дозата на анти-епилептичните медикаменти по време на приложението на calcium folinate и след прекратяването му.

Резистентност на метотрексат, в резултат на намален мембранен транспорт, означава също резистентност към интензивната протективна терапия с леуковорин, тъй като двата лекарствени продукта използват една и съща транспортна система.

Трябва да се избягват ексцесивни дози леуковорин, тъй като това може да навреди на антитуморната активност на метотрексата, специално при тумори на ЦНС, където

леуковоринът акумулира след повтарящи се курсове. За редукция на токсичността на метотрексата се споменава в КХП на метотрексата.

Използването на фолиева киселина или фолинова киселина при мегалобластна анемия, дължаща се на дефицит на витамин В₁₂ (например пернициозна анемия), може да доведе до хематологични ремисии, заедно с напредване на подчертаното заболяване, или до неврологична недостатъчност.

Много цитотоксични лекарствени продукти – директни или индиректни инхибитори на ДНК синтезата – водят до макроцитоза (хидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, тиогуанин). Не се смята, че такава микроцитоза трябва да се лекува с фолинова киселина.

Леуковорин няма ефект върху не-хематологичната токсичност на метотрексата, като нефротоксичността, причинена от метотрексат и/или метаболитната преципитация в бъбреците.

В комбинираните схеми с 5-флуороурацил, рискът от развитие на токсичност на 5-флуороурацила се повишава от леуковорина, особено при хора в напреднала възраст и изнеможващи пациенти. Най-честите прояви са леукопения, мукозит, и/или диария, която може да бъде дозолимитираща. Когато леуковорин и 5-флуороурацил се използват заедно за лечение на колоректален карцином, дозировката на 5-флуороурацила трябва да бъде намалена повече в случаите на токсичност, отколкото когато 5-флуороурацилът се използва самостоятелно. Проявите на токсичност, наблюдавани при пациенти, лекувани с комбинирана терапия, са качествено подобни на тези при пациенти, лекувани посредством монотерапия с 5-флуороурацил. Гастроинтестиналните прояви на токсичност са по-чести и могат да бъдат по-тежки и дори животозаплахващи. *Тъй като диарията може да бъде белег за гастроинтестинална токсичност, пациентите с диария трябва да бъдат внимателно проследявани до пълното приключване на симптомите, тъй като може да настъпи бързо влошаване на клиничното състояние до смъртен изход. Ако се появи диария или stomатит, дозата 5-флуороурацил трябва да бъде намалена до пълното преминаване на симптомите. Пациентите в напреднала възраст и тези с увредено общо състояние в резултат от основното заболяване са с повишен риск от развитие на токсичност. При лечението на такива пациенти трябва да се подхожда с повишено внимание. При симптоми на гастроинтестинална токсичност, независимо от нейната тежест, комбинацията леуковорин и 5-флуороурацил не трябва да се започва и приложението трябва да бъде прекратено до пълното преминаване на симптомите.*

Leucovorin, ако е разреден с разреждател, съдържащ бензилов алкохол, не трябва да се използва при новородени и преждевременно родени деца.

При пациенти в напреднала възраст и пациенти които преди това са преминали лъчетерапия се препоръчва лечението да започва с намалена доза 5-флуороурацил.

Леуковорин не трябва да се смесва с 5-флуороурацил в една инжекция или инфузия. Нивата на серумния калций трябва да се проследяват при пациенти на комбинирана терапия с леуковорин/5-флуороурацил и да се добави калций ако нивата са понижени.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

При тях е по-вероятно да имат бъбречни нарушения, свързани с възрастта, което може да изисква адаптиране на дозата при пациенти, получаващи леуковоринова интензивна протективна терапия.

При пациенти с бъбречни нарушения

При тях рискът от метотрексатна токсичност е увеличен, защото елиминирането на метотрексат може да бъде нарушено и може да се появи акумулация. *Пори, малки дози метотрексат могат да доведат до тежка миелосупресия и мукозит. Поради това може да се наложи използването на по-големи дози леуковорин или по-продължително лечение.*

Винаги при възникване на отклонения в лабораторните показатели или клинични белези на токсичност трябва да се има предвид възможността пациентът да приема други медикаменти, които взаимодействат с метотрексат напр. чрез повлияване на елиминирането на метотрексата или свързването със серумните албумини.

Леуковорин няма ефект върху другите установени токсични ефекти на метотрексата, като нефротоксичността произтичаща от преципитацията на лекарството в бъбреците. Когато се използва леуковоринова интензивна протективна терапия в съчетание с високо-дозова терапия с метотрексат, лекарството трябва да се прилага само от лекари, които имат опит в химиотерапията на карциномите, в центрове където има приспособления за измерване на кръвните концентрации на метотрексат. Леуковоринът е обикновено ефективен да противодейства на тежката токсичност на метотрексата при тези схеми, но токсични реакции на метотрексата могат да се наблюдават въпреки леуковориновата терапия, специално когато полуживотът на метотрексата е повишен (т. е. ренална дисфункция) (виж Предупреждения). Следователно, много важно е леуковорин калциумът да бъде прилаган докато кръвната концентрация на метотрексата намалява към нетоксични концентрации.

Леуковорин трябва да се използва внимателно в интензивната протективна терапия, провеждана срещу ефектите на лечението с високи дози метотрексат, когато съществуват следните медицински проблеми: ацидурия (рН на урината по-малко от 7), аспит, дехидратация, гастроинтестинална обструкция, плеврални или перитонеални изливи.

Мониториране на пациенти, получаващи високи дози метотрексат

Определяния на креатининовия клирънс се препоръчват преди започването на лечение с високи дози метотрексат заедно с леуковоринова интензивна протективна терапия, или ако серумните креатининови концентрации са нарастнали с 50% или повече.

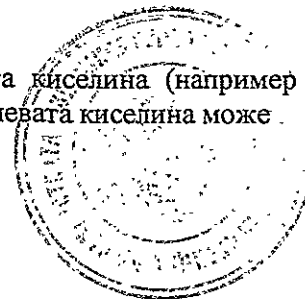
Серумните концентрации на метотрексата трябва да бъдат определяни на всеки 12-24 часа след прилагането на високата доза метотрексат, с оглед да се определи дозата и продължителността на леуковориновото лечение, необходимо за да се поддържа интензивна протективна терапия. Изобщо, мониторирането трябва да продължава, докато концентрациите станат по-ниски от 5×10^{-8} M.

Серумните концентрации на креатинина трябва да бъдат определяни преди и всеки 24 часа след всяка приложена доза метотрексат, докато концентрациите на метотрексата в плазмата или серума са по-ниски от 5×10^{-8} M, с оглед да се открие развиващо се увреждане на реналните функции и да се предскаже метотрексатна токсичност.

Определяне на рН на урината трябва да се провежда преди прилагането на всяка доза на високо-дозовата метотрексатна терапия и приблизително на всеки 6 часа през цялата леуковоринова интензивна протективна терапия, докато плазмените или серумните концентрации на метотрексата са по-ниски от 5×10^{-8} M. Стойностите на рН трябва да бъдат по-високи от 7.0, за да се намали риска от метотрексатна нефропатия, вследствие преципитация на метотрексат или метаболити в урината.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Когато се прилага леуковорин, заедно с антагонист на фолиевата киселина (например котримоксазол, пириметамин), ефективността на антагониста на фолиевата киселина може



или да бъде редуцирана или напълно неутрализирана. Леуковорин може да намали ефекта на антиепилептичните лекарства: фенобарбитал, примидон и фенитоин, на сукцинимидите и може да повиши честотата на припадъците (може да бъде наблюдавано намаление на плазмените нива на ензим индуциращите антиконвулсивни лекарства, защото чернодробният метаболизъм е повишен, тъй като фолатите са един от кофакторите).

Леуковорин/Флуороурацил: Едновременното прилагане на леуковорин с 5-флуороурацил е показало усилване на ефикасността и токсичността на 5-флуороурацила. Може да се наложи коригиране на дозата (виж Предупреждения).

Леуковорин/Инtrateкален метотрексат: Прилагането на високи дози леуковорин намалява ефективността на инtrateкално приложението метотрексат.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба при бременност

Не са провеждани формални изследвания на токсичността на леуковорина върху репродуктивността у животни. Няма данни които да сочат, че леуковорин предизвиква увреждания, ако се прилага по време на бременност. Не са провеждани адекватни или добре контролирани изследвания у бременни жени. Леуковорин трябва да се използва по време на бременност само тогава, когато потенциалната полза за майката превишава какъвто и да е потенциален риск за фетуса.

Ако въпреки бременност или кърмене се провежда лечение с метотрексат и други антагонисти на фолиевата киселина, няма ограничения за приложението на леуковорин за намаляване на токсичността или противодействие на ефектите им.

5-флуороурацил е противопоказан за употреба по време на бременност и кърмене; противопоказанието се отнася и за комбинираната употреба на 5-флуороурацил с калциум фолинат.

Употреба при кърмене

Не е известно дали леуковорин се екскретира в майчиното мляко. Калциевият фолинат трябва да бъде предписван на майки-кърмачки само когато е абсолютно необходим.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания за въздействия върху способността за шофиране и работа с машини. Не трябва да се очакват, обаче, тежки ефекти от самия леуковорин. При появата на нежелани лекарствени реакции като гадене и повръщане, се препоръчва да се избягва шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции.

И при двете терапевтични показания

Разстройства на имунната система

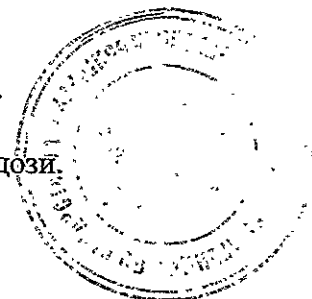
Много рядко (<0,01%): алергични реакции, включително анафилактични реакции, анафилактичен шок и уртикария.

Психиатрични разстройства

Рядко (0.01-0.1%): безсъние, възбуда и депресия след големи дози.

Гастроинтестинални разстройства

Рядко (0.01-0.1%): гастроинтестинални разстройства след големи дози.



Нарушения от страна на нервната система

Рядко (0.01 – 0.1%) повишена честота на гърчове при болни от епилепсия (вж. т. 4.5. Взаимодействия).

Общи разстройства и реакции на мястото на прилагане

Нечесто (0.1-1%): наблюдавана е температура след прилагане на леуковорин като разтвор за инжекции.

При показание метастатичен колоректален карцином

Обикновено, профилът на безопасност зависи от приложената схема на 5-флуороурацила чрез усилване на предизвиканите от флуороурацила нежелани лекарствени реакции.

Схема веднъж месечно

Гастроинтестинални разстройства

Много често (>10%): повръщане и гадене

Общи разстройства и реакции на мястото на прилагане

Много често (>10%): (тежки) нежелани лекарствени реакции, засягащи мукозата

Няма усилване на другите предизвиквани от 5-флуороурацила нежелани лекарствени реакции (например невротоксичността).

Схема веднъж седмично

Гастроинтестинални разстройства

Много често (>10%): диария при по-висока степен на токсичност и дехидратация, ставаща причина за настаняване на болнично лечение и дори за смърт. Всеки случай на диария или на мукозит (дори I-ва степен) изисква незабавно прекратяване на химиотерапията докато симптомите изчезнат напълно.

Особено склонни към развитието на тези НЛР са хората в напреднала възраст и пациентите с ниска физическа работоспособност, обусловена от тяхното заболяване. Следователно, трябва да се положат особени грижи когато се лекуват тези пациенти.

4.9 Предозиране

Експесивни количества от леуковорина могат да нулират химиотерапевтичния ефект на антагонистите на фолиевата киселина.

Няма докладвани неблагоприятни последствия при пациенти получили дози калциум фолинат, които значително превишават препоръчителната доза.

Ако се случи предозиране при прилагане на комбинация от 5-флуороурацил с леуковорин, да се следват инструкциите при предозиране на 5-флуороурацил.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Детоксикаращи агенти за антинеопластично лечение.

АТС-код: V03AF03.

Фолиновата киселина (folinic acid = 5-formyl-tetrahydrofolic acid) (anti-anaemic) е активната форма на фолиевата киселина (folic acid), есенциален хранителен фактор за човешкия организъм. Той е въввлечен в различни метаболитни процеси, например пуриновата синтеза, синтеза на пиримидиновите нуклеотиди и аминокиселинния метаболизъм.

Метотрексатът конкурентно инхибира дихидрофолат редуктазата и посредством това предотвратява формирането на редуцирани фолати в клетките. Като следствие, той инхибира ДНК, РНК и протеиновата синтези.

Фолиновата киселина освобождавана от леуковорина се конвертира бързо в активната 5-methyl-tetrahydrofolic acid (Calcium folinate rescue). За разлика от фолиевата киселина, фолиновата киселина (леуковорин) не изисква редукция чрез дихидрофолат редуктаза. Следователно, блокери на дихидрофолат редуктазата нямат ефект върху фолиновата киселина.

Ефектът на метотрексата зависи главно от скоростта на клетъчното делене и следователно, той упражнява своето цитостатично действие върху всички бързо растящи клетки, т.е., не само върху туморната тъкан, но също така върху други бързо пролифериращи тъкани (кожа и мукоза, хематопоетичният костен мозък, гонади). Тези жизнено важни тъкани и органи могат да бъдат предпазени от клетъчната токсичност на метотрексата чрез калциев фолинат (N^5 -formyl-THF = folinic acid = citrovorum factor = leucovorin).

Цитотоксичният ефект на 5-флуороурацил се състои в свързването на FdUMP към тимидилатсинтетазата, като посредством това инхибира активността на тимидилатсинтетазата. Прилагането на леуковорин има като последица по-високо количество на кофактори, които усилват свързването между FdUMP и тимидилатсинтетазата.

Леуковорин е въввлечен като кофактор за 1-карбоновите трансферни реакции в биосинтезата на пурините и пиримидините на нуклеиновите киселини.

Леуковорин е една смес от диастереоизомери на 5-формил дериватите на тетрахидрофолиевата киселина. Биологически активният компонент на сместа е L-изомер, познат като цитроворум фактор или фолинова киселина.

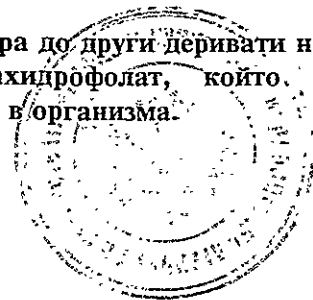
Тъй като той не изисква редукция от дихидрофолат редуктазата, както това прави фолиевата киселина, леуковорин не се повлиява от блокирането на този ензим от антагонистите на фолиевата киселина (инхибиторите на дихидрофолат редуктазата). Това позволява да се извършват пуриновите и пиримидиновите синтези и евентуално ДНК, РНК и протеиновата синтези.

При пациенти с дефицит на фолиева киселина, при които дефектната ДНК синтеза води до мегалобластно формиране и до мегалобластна и макроцитна анеми, леуковорин се е оказал ефикасен при коригирането на тези анеми, дължащи се на фолатен дефицит. При някои карциноми се приема, че леуковоринът влиза и "спасява", протектира нормалните клетки от токсичните ефекти на антагонистите на фолиевата киселина, като ги предпочита пред туморните клетки поради разлика в мембранните транспортни механизми; тази концепция е основата на високодозовата метотрексатна терапия, съчетана с "интензивна протективна терапия" с леуковорин.

Леуковорин, даван в съответното време, спасява, протектира костния мозък и гастроинтестиналните клетки от метотрексата, но няма видим ефект върху съществуваща отпреди метотрексатна нефротоксичност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Ин vivo, леуковорин калциум бързо и екстензивно се конвертира до други деривати на тетрахидрофолиевата киселина включително 5-метилтетрахидрофолат, който е главната транспортна и натрупваща се в резерв форма на фолат в организма.



Абсорбция и разпределение

След интрамускулна инжекция, разгарът на действието се наблюдава в рамките на 10-20 минути.

След интравенозна инжекция, средното време на пиковата концентрация е 10 минути. Максимумът на действието е в рамките на по-малко от 5 минути.

Тетрахидрофолиевата киселина и нейните деривати се разпределят по цялото тяло; черният дроб съдържа около половината от общия телесен запас на фолати. Тетрахидрофолиевата киселина и нейните деривати преминават също кръвно-мозъчната бариера в умерени количества.

Метаболизъм

Леуковоринът се метаболизира по хепатален път главно в 5-метил тетрахидрофолат (активен). След орално приложение, леуковоринът значително (повече от 90%) и бързо (в рамките на 30 минути) се метаболизира. Когато се прилага парентерално, метаболизмът е по-малко екстензивен (приблизително 66% след интравенозно и 72% след интрамускулно приложение).

Полуживот

Полуживотът на общия серумен редуциран фолат при интрамускулно, интравенозно или орално приложение е 6.2 часа. Продължителността на действие е 36 часа при всички пътища на приложение.

Екскреция

Леуковорин се екскретира главно в урината (80-90% от приложената доза) под формата на метаболити. Фекалната екскреция е 5-8%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Конвенционални фармакологични изследвания за безопасност, токсичност при повтарящи се дози, генотоксичност, карциногенен потенциал и токсичност върху репродукцията, не са провеждани с леуковорин (калциев фолинат). Има обширен клиничен опит с използване на фолинат, обаче, всичко което има смисъл за предписващия лекар е включено в другите раздели на КХП.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Компонент	Количество за 1 ml	Количество за 1 флакон (5 ml)	Количество за 1 флакон (10 ml)	Количество за 1 флакон (20 ml)	Количество за 1 флакон (30 ml)	Количество за 1 флакон (35 ml)	Количество за 1 флакон (50 ml)
Sodium chloride	8.0 mg	40.0 mg	80.0 mg	160.0 mg	240.0 mg	280.0 mg	400.0 mg
Sodium hydroxide	Приблизит. 0.2 mg	Приблизит. 1.0 mg	Приблизит. 2.0 mg	Приблизит. 4.0 mg	Приблизит. 6.0 mg	Приблизит. 7.0 mg	Приблизит. 10.0 mg
Hydrochloric acid diluted 1:20*							
Water for injections	1 ml	5 ml	10 ml	20 ml	30 ml	35 ml	50 ml

*Използва се за коригиране на pH ако е над съответната граница

6.2 Физикохимични несъвместимости

Леуковорин не трябва да се смесва в един и същ инфузионен съд с 5-Fluorouracil поради възможност от възникване на преципитация.

Леуковорин не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, освен тези, споменати в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност, както продуктът е опакован за продажба, е 2 години от датата на производство.

Срок на годност след разреждане

Леуковорин разтвор за инжекции е стабилен за 24 часа, когато се разреди до концентрация 0.06 mg/ml и до 1 mg/ml, използвайки следните разредители:

Лактат Рингер инжекции, Рингеров разтвор инжекции, Глюкоза (декстроза) 5% и 10% разтвори във Вода за инжекции и Натриев хлорид 0.9% инжекции.

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди самата употреба, представляват отговорност на лицето, което ги използва и нормално не би трябвало да бъдат повече от 24 часа при 2° до 8°C, освен ако разреждането и свързаните с това манипулации се провежда при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура от 2° до 8°C. Флаконите да се пазят в оригиналната вторична опаковка. Да се пази от светлина.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Флакони с номинален обем от 11.5, 13.5, 25.0, 37.5 и 61.0 ml, безцветно стъкло тип I (Ph.Eur.) със запушалки от бутилгума, с инертно B2 покритие от вътрешната страна и с алуминиева пломба, покрита с полипропиленова отчупваща се капачка.

Количества на търговските опаковки: кутии с един флакон от 5, 10, 20, 30, 35 или 50 ml или кутии с 10 флакона от по 5 ml.

6.6 Препоръки при употреба

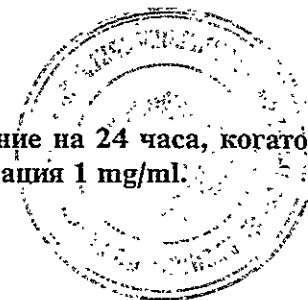
Трябва да се съблюдават следните фармацевтични предпазни мерки

Разреждане на леуковорин разтвор за инжекции 10 mg/ml

Леуковорин разтвор за инжекции 10 mg/ml е стабилен в течение на 24 часа, когато се разреди до концентрация 0.06 mg/ml и до 1 mg/ml, използвайки следните разредители:

- Рингеров разтвор с лактат инжекции
- Рингеров разтвор инжекции
- Глюкоза 10% във вода за инжекции
- Глюкоза 5% във вода за инжекции
- Натриев хлорид 0.9% инжекции

Леуковорин разтвор за инжекции 10 mg/ml е стабилен в течение на 24 часа, когато се разреди в глюкоза 10% във физиологичен разтвор до концентрация 1 mg/ml.



Всякаква част от разтвора, останала след употреба, трябва да бъде изхвърлена. (Виж също дозировка и приложение).

Разтворът за инжекции трябва да бъде внимателно разгледан визуално преди да бъде използван. Само прозрачни разтвори без неразтворени частици в тях трябва да бъдат използвани.

Лекарството да не се използва след изтичане на срока на годност, означен върху опаковката.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
5 Basel Street
P.O. Box 3190
Petach Tikva 49131
Israel

8. Регистрационен номер в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

Регистрационен номер: 9800331

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в Р. България – 05.11.1998 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста – 09.09.2003 г.

