

## Bipacksedeln: Information till användaren

### Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

levofolinsyra

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Levofolic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Levofolic
3. Hur du använder Levofolic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levofolic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Levofolic är och vad det används för

Levofolinsyra som finns i Levofolic kan också vara godkänd för att behandla andra sjukdomar som inte nämns i denna produktinformation. Fråga läkare, apotek eller annan hälsovårdspersonal om du har ytterligare frågor och följ alltid deras instruktion.

#### Användning av Levofolic i kombination med metotrexat

Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning tillhör en grupp av läkemedel som kallas antidoter. Det är substanser som används vid cancerbehandling med cellgifter (cytostatikabehandling) för att motverka toxiciteten (giftigheten) hos cellgifterna.

Levofolic används vid behandling av cancer hos vuxna och barn. Den minskar toxiciteten hos vissa ämnen som kallas folsyraantagonister, till exempel metotrexat, genom att motverka dem. Folsyraantagonisterna hämmar effekten av det kroppsegna ämnet folsyra. En överdos av folsyraantagonister kan också behandlas med Levofolic.

#### Användning av Levofolic i kombination med 5-fluorouracil

Det har visat sig att Levofolic ökar effekten hos vissa cellgifter. Därför används den även vid cancerbehandling för att öka den cellskadande effekten av ett anticancerläkemedel som heter 5-fluorouracil.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder Levofolic

##### Använd inte Levofolic

- om du är allergisk mot levofolinsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- om du har pernicios anemi eller någon annan anemi till följd av vitamin B<sub>12</sub>-brist;
- i kombination med 5-fluorouracil om det finns medicinska skäl till att du inte ska använda 5-fluorouracil, framför allt om du är gravid eller ammar;
- i kombination med 5-fluorouracil om du har svår diarré.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Levofolic.

### Allmänt

Levofolic 50 mg/ml ska endast användas i kombination med 5-fluorouracil eller metotrexat under direkt övervakning av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Levofolinsyra får inte ges direkt i ryggmärgsvätskan (intratekalt), eftersom man har sett svåra biverkningar, inklusive dödsfall, vid denna typ av behandling.

Om du får vissa cellgifter (cellskadande substanser), till exempel hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin och tioguanin, kan du utveckla makrocytos (förstorade röda blodkroppar). Sådan makrocytos får inte behandlas med levofolinsyra.

Om du har epilepsi och behandlas med vissa läkemedel (fenobarbital, fenytoin eller primidon), kan det finnas en ökad risk för anfall. Det beror på att koncentrationen av epilepsimedicinerna i din blodplasma sjunker. Din läkare kommer förmodligen att ta blodprover på dig medan du behandlas med levofolinsyra och även sedan behandlingen avslutats. Då mäter man koncentrationen av epilepsiläkemedlet i blodplasman och justerar dosen vid behov.

### Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av Levofolic i kombination med metotrexat

Din läkare kontrollerar att du inte får levofolinsyra precis samtidigt med en folsyraantagonist (t.ex. metotrexat), eftersom du skulle kunna få sämre effekt av behandlingen med antagonisten.

Din läkare kommer också att undvika alltför höga doser av levofolinsyra, eftersom de skulle kunna göra att den tumörmotverkande effekten hos metotrexatet försämras.

En person som av misstag får en överdos av en folsyraantagonist som metotrexat ska dock omedelbart få akut medicinsk hjälp.

Om du redan har nedsatt njurfunktion, för litet vätska i kroppen (inadekvat hydrering) eller om du använder vissa läkemedel mot inflammation eller smärta (ickesteroida antiinflammatoriska medel som ibuprofen, diklofenak eller salicylater som acetylsalicylsyra, till exempel aspirin) kan utsöndringen av metotrexat försenas genom att det ansamlas vätska bland annat i bukhålan eller i utrymmet mellan bröstkorgen och lungan.

Under sådana omständigheter kan det vara indicerat med högre doser av Levofolic eller längre behandlingstid.

Om utsöndringen av metotrexat fördröjs kan njurfunktionen i sin tur påverkas, vilket kommer att öka metotrexathalterna i blodet.

Även i sådana fall kan du få högre doser av Levofolic eller behandlas med levofolinsyra under längre tid.

### Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning av Levofolic i kombination med 5-fluorouracil

När levofolinsyra används tillsammans med 5-fluorouracil i en kombinationsbehandling kan den öka risken för toxiska effekter ("giftverkan") av 5-fluorouracil. De vanligaste symptomen, som kan vara dosbegränsande, är:

- en sänkning av antalet vita blodkroppar,
- inflammation i slemhinnorna (t.ex. i munnen och/eller magsäcken),
- diarré.

**Om du får vattnig avföring två gånger om dagen och/eller inflammation i slemhinnan i magen (lätta till måttliga sår), ska du genast kontakta din läkare.**

Du får inte börja med kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och levofolinsyra och inte heller fortsätta med kombinationsbehandling, om du får några biverkningar från magtarmkanalen, oavsett hur svåra de är.

Speciellt om du får diarré kommer läkaren att övervaka dig mycket noggrant, eftersom ditt tillstånd snabbt kan försämrans och du kan få allvarliga biverkningar. När symptomen från magtarmkanalen har upphört fullständigt, kommer läkaren att låta dig påbörja eller fortsätta med en kombinationsbehandling med levofolinsyra och 5-fluorouracil.

Äldre eller svaga patienter, eller patienter som tidigare har fått strålbehandling, ska vara särskilt försiktiga, eftersom levofolinsyra kan öka risken för toxiska effekter av 5-fluorouracil.

### **Andra läkemedel och Levofolic**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Effekten av följande läkemedel kan påverkas om de tas tillsammans med Levofolic: fenobarbital, primidon, fenytoin, succinimid (läkemedel mot epilepsi). Läkaren kan kontrollera halten av dessa läkemedel i blodet och ändra dosen för att förhindra ökat antal anfall (kramper).

Om Levofolic ges samtidigt med metotrexat kan det hindra detta läkemedel från att fungera som det ska.

Samtidig användning av Levofolic och 5-fluorouracil ökar cellgiftseffekten och biverkningarna av 5-fluorouracil.

När Levofolic 50 mg/ml ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen reduceras eller helt neutraliseras.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det är inte troligt att läkaren ber dig ta/använda en folsyraantagonist eller 5-fluorouracil när du är gravid eller ammar. Om du emellertid har tagit/använt en folsyraantagonist under graviditet eller amning, kan detta läkemedel (Levofolic) användas för att minska dess biverkningar.

#### *Graviditet*

Det finns ingenting som tyder på att Levofolic ensamt skulle ha skadliga effekter om det ges under graviditet.

Om du är gravid ska du bara få metotrexat om nyttan med din behandling väger tyngre än riskerna för ditt barn.

Om du får metotrexat fastän du är gravid, finns det inga begränsningar för användningen av dinatriumlevofolinat för att minska eller motverka effekterna av metotrexat.

Om du är gravid får du inte behandlas med en kombination av Levofolic och 5-fluorouracil.

#### *Amning*

Du måste sluta amma innan behandling med metotrexat eller 5-fluorouracil påbörjas.

Levofolic kan användas ensamt under amning, när det anses behövas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det finns inga tecken på att Levofolic ensamt skulle påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner. Ditt allmäntillstånd har större betydelse än eventuella effekter av Levofolic.

Du är själv ansvarig för att bedöma om du är i kondition att framföra motorfordon eller utföra arbeten som kräver skärpt uppmärksamhet. En av faktorerna som kan påverka din förmåga i dessa avseenden är användning av läkemedel på grund av deras effekter och/eller biverkningar. Beskrivning av dessa effekter och biverkningar finns i andra avsnitt. Läs därför all information i denna bipacksedel för vägledning. Diskutera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Levofolic innehåller natrium**

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

### **3. Hur du använder Levofolic**

#### **Endast utbildad sjukvårdspersonal får bereda och ge Levofolic.**

Levofolic ska alltid ges i ett blodkärl, antingen utspätt som injektion eller som infusion (dropp) efter spädning.

#### **Levofolic inte ges i ryggmärgsvätskan (intratekalt).**

*Dos av Levofolic 50 mg/ml för att förhindra toxiska symptom vid metotrexatbehandling*

Om du får en metotrexatdos på mer än 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytta i samband med cancerbehandling, måste du också få levofolinsyra efteråt. Vid doser på 100 – 500 mg/m<sup>2</sup> metotrexat kan din läkare överväga att ge dig levofolinsyra.

Din läkare ser till att du får den dos som är lämplig vid din sjukdom.

*Dos av Levofolic för att öka cellgiftseffekterna av 5-fluorouracil*

Det finns olika behandlingsregimer för kombinationsbehandling av Levofolic och 5-fluorouracil (en gång per vecka, två gånger per månad eller en gång per månad).

Din läkare ser till att du får korrekt dos vid din sjukdom med lämpliga intervall.

#### **Om du får mer Levofolic än avsett**

Om du fått i dig för stor mängd läkemedel eller om t.ex. ett barn fått i sig läkemedlet av misstag kontakta läkare, sjukhus eller Giftinformationscentralen ([tel. 112 i Sverige,] 0800 147 111 [i Finland]) för bedömning av risken samt rådgivning.

Mycket stora mängder av Levofolic kan upphäva effekten av folsyraantagonister som metotrexat. Vid en eventuell överdosering av kombinationen av 5-fluorouracil och Levofolic ska man följa anvisningarna vid överdosering av 5-fluorouracil.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta genast att ta Levofolic och kontakta läkare eller uppsök genast närmaste akutmottagning om du får något av följande symptom:

*Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):*

- svår allergisk reaktion – du kan drabbas av plötsligt kliande utslag (nässelfeber), svullnad av händer, fötter, fotleder, ansikte, läppar, mun eller svalg (som kan leda till svälj- eller andningsproblem) och du kan kännas som du håller på att svimma. Detta är en allvarlig biverkning. Du kan behöva akutvård.

Andra biverkningar som kan förekomma:

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):*

- feber

*Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):*

- sömnproblem (insomni), oro och depression efter höga doser
- problem med matsmältningssystemet (efter höga doser)
- ökad förekomst av krampanfall hos patienter med epilepsi

#### Natriumlevofolinat i kombination med 5-fluorouracil

Om du får levofolinsyra i kombination med ett cancerläkemedel som innehåller fluoropyrimidiner är det mer troligt att du upplever någon av följande biverkningar av detta andra läkemedel.

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- minskat antal blodkroppar (inklusive livshotade tillstånd)
- inflammation (smärtsam svullnad och rodnad) i mag-tarmkanalens och munnens slemhinna (livshotande tillstånd har förekommit)

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)*

- rodnad och svullnad av handflatorna eller fotsulorna som kan leda att huden fjällar (hand-fotsyndrom)

*Ingen känd frekvens (kan inte fastställas från tillgängliga data):*

- högre än normala halter av ammoniak (en nedbrytningsprodukt som kroppen bildar) i blodet

I allmänhet beror säkerhetsprofilen på vilken regim av 5-fluorouracil som används, eftersom cellgiftseffekterna hos 5-fluorouracil förstärks.

#### När läkemedlen ges en gång per månad

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- kräkningar, illamående

Man kunde inte se någon förstärkning av andra toxiska effekter orsakade av 5-fluorouracil (t.ex. neurotoxicitet).

#### När läkemedlen ges en gång per vecka

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- svår diarré och uttorkning som kan bero på diarré och kan leda till inläggning på sjukhus och ibland döden

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för  
läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea

## 5. Hur Levofolic ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter ”EXP” och på asken efter ”Utg. dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är levofolinsyra.

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

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

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

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

Övriga innehållsämnen är natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levofolic är en klar, färglös till lätt gulaktig lösning avsedd för injektion/infusion. Den saluförs i injektionsflaskor av färglöst 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.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

### Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Belgien:	Levofolic 50 mg/ml solution injectable/pour perfusion Levofolic 50 mg/ml oplossing voor injectie / infusie Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Estland:	Levofolinic acid medac 50 mg/ml süste-/infusioonilahus
Finland:	Levofolic 50 mg/ml injektio-/infusioneste, liuos Levofolic 50 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
Frankrike:	Levofolate de sodium medac 50 mg/ml, solution injectable/pour perfusion
Italien:	Sodio Levofolinato medac 50 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione
Lettland:	Levofolic 50 mg/ml šķīdums injekcijai/infūzijai
Litauen:	Levofolino rūgštis medac 50 mg/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
Polen:	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
Portugal:	Levofolic 50 mg/ml solução injetável ou para perfusão
Slovakien:	Levofolic 50 mg/ml injekčný/infúzny roztok

---

pal (FI-Swedish) Levofolic 50 mg/ml solution for injection/infusion

National version: 03/2020

Slovenien:	Levofolic 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje
Storbritannien:	Levofolinic acid 50 mg/ml solution for injection/infusion
Sverige:	Natriumlevofolinat medac
Tyskland:	Levofolic 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

**Denna bipacksedel ändrades senast 01.03.2020.**

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### **Anvisningar för användning och hantering av Levofolic**

Beredning av bruksinfusionslösning måste ske under aseptiska förhållanden.

Injektions-/infusionsvätskan, lösning kan spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller 5 % glukoslösning.

Levofolic är kompatibel med 5-fluorouracil.

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

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

För intravenös användning.

### **Hållbarhet efter första öppnande eller spädning**

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

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

Ur mikrobiologisk synvinkel bör dock 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 °C – 8 °C, såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska betingelser.

### **Dosering och administreringsätt**

#### **För att öka cytotoxiciteten hos 5-fluorouracil**

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 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 administreringsväg för medelhög- 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 medelhög- 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> kroppsyta och bör övervägas vid doser på 100 – 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsyta.

Dos och duration för rescue-behandling med dinatriumlevofolinat beror främst på typ av metotrexatbehandling och dosering, eventuell 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 väsketillförsel på dag 2, 3 och 4 efter metotrexatbehandlingen.
- c. Mätning av metotrexatkoncentrationen i plasma, BUN 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 indicerad. Patienter med fördröjd tidig metotrexatelimination har hög sannolikhet att utveckla reversibel njursvikt.

Fyrtioåttio timmar efter det att metotrexatinfusionen inleddes skall man mäta halten återstående metotrexat. Om halten återstående metotrexat är  $> 0,5 \mu\text{mol/l}$ , 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 $0,05 \mu\text{mol/l}$ :
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	$7,5 \text{ mg/m}^2$
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	$50 \text{ mg/m}^2$
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	$100 \text{ mg/m}^2$