

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEUCOVORİN-TEVA 50mg/5ml i.v./i.m. enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml enjeksiyonluk çözelti, 10 mg folinik aside eşdeğer kalsiyum folinat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 40 mg (5ml'de)

Sodyum hidroksit yaklaşık 1.0 mg (5ml'de)

Yardımcı maddeler için Bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk / infüzyonluk çözelti içeren flakon.

Berrak, sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yüksek doz (>100 mg/m²) metotreksat, trimetoprim, primetamin gibi folik asit antagonistlerinin akut toksik etkilerinin nötralizasyonu; kolorektal kanser tedavisinde 5-florourasil ile birlikte kullanıldığında sitotoksitenin azaltılması için ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin tedavisinde folik asitin oral yolla yerine koyulamadığı durumlarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Metotreksat tedavisinde kalsiyum folinat uygulaması:

Kalsiyum folinat uygulaması doz rejimi, metotreksatın yüksek ya da orta dozda uygulanmasına ve pozolojisine bağlı olduğu için metotreksat protokolu, kalsiyum folinat uygulaması doz rejimini belirleyecektir. Bu nedenle en iyi yöntem kalsiyum folinatın dozunu ve uygulama metodunu metotreksatın yüksek veya orta dozda uygulanmasına göre ayarlamaktır.

Aşağıdaki rehber erişkinlerde, yaşlılarda ve çocuklarda kullanılan doz rejiminin bir örneğidir.

Kalsiyum folinat uygulaması, enteral absorpsiyondan emin olunamadığı diğer gastrointestinal bozuklukları (kusma, diyare, subileus vb) olan veya malabsorpsiyon sendromlu hastalarda parenteral uygulama ile yapılmalıdır. 25-50 mg/m² üzerindeki dozlar kalsiyum folinatın doyurulabilir enteral absorpsiyonu nedeniyle parenteral verilmelidir.

Kalsiyum folinat uygulaması 500 mg/m² (vücut yüzeyine göre) dozunu aşan metotreksat dozlarında gereklidir ve 100-500 mg/m² (vücut yüzeyine göre) olan metotreksat dozlarında ise düşünülmemelidir.

Kalsiyum folinat kullanımının dozaj ve süresi metotreksatın dozaj ve tipine ve / veya toksisite semptomlarının ortaya çıkmasına ve metotreksatın bireysel atılım kapasitesine bağlıdır.

Kural olarak ilk kalsiyum folinat dozu 15 mg (6-12 mg/m²), metotreksat infüzyonunun başlamasından 12-24 saat sonra (24 saatten geç olmayacak şekilde) verilir.

Aynı doz, 72 saat boyunca her 6 saatte bir tekrarlanır. Birkaç parenteral dozdan sonra oral uygulamaya geçilebilir.

Kalsiyum folinat uygulamasına ek olarak metotreksatın hızlı atıldığından emin olmak için yapılan ölçümler (yüksek idrar atılımının devamı ve idrarın alkalileştirilmesi) kalsiyum folinat tedavisinin ayrılmaz parçalarıdır. Böbrek fonksiyonları, serum kreatinin düzeyi gün boyunca ölçülerek gözlenmelidir.

Metotreksat infüzyonu başladıktan 48 saat sonra rezidüel metotreksat düzeyi ölçülmelidir. Eğer rezidüel metotreksat düzeyi < 0.5 mikromol/l ise ilave doz gerekli değildir.

Eğer rezidüel metotreksat düzeyi >0.5 mikromol/l ise kalsiyum folinat dozu aşağıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır.

Metotreksat uygulamasının başlamasından 48 saat sonra kandaki rezidüel metotreksat düzeyi	Metotreksat dozu > 0.05 mikromol/l'nin altına düşünceye kadar ya da 48 saat boyunca her 6 saatte bir uygulanacak ilave kalsiyum folinat dozu
≥ 0.5 mikromol/l	15 mg/m ²
≥ 1.0 mikromol/l	100 mg/m ²
≥ 2.0 mikromol/l	200 mg/m ²

Folik asit antagonistleri trimetreksat, trimetoprim ve primetamin antidotu olarak:

Trimetreksat toksisitesi:

Korunma: Kalsiyum folinat, trimetreksat tedavisi sırasında ve son trimetreksat dozundan 72 saat sonrasına kadar her gün uygulanmalıdır.

Kalsiyum folinat, intravenöz yolla 6 saatte bir 20 mg/m² dozda 5-10 dakikalık infüzyonlarla günde toplam 80 mg/m², ya da oral yolla 4 kez 20 mg/m² dozda eşit aralıklarla uygulanır.

Kalsiyum folinatın, günlük dozları trimetreksatın hematolojik toksisitesine bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Doz aşımında (muhtemelen 90 mg/m² üzerindeki trimetreksat dozları ile birlikte kalsiyum folinat uygulanmaması halinde oluşur): Trimetreksat uygulanması kesildikten sonra kalsiyum folinat 3 gün boyunca her 6 saatte bir 40 mg/m² i.v. verilir.

Trimetoprim toksisitesi:

Trimetoprim uygulaması kesildikten sonra normal kan değerlerine ulaşana kadar 3-10 mg/gün kalsiyum folinat uygulanır.

Primetamin toksisitesi:

Yüksek doz ya da uzun süreli düşük doz primetamin uygulanmasında periferik kan değerleri baz alınarak eş zamanlı olarak 5-50 mg/gün kalsiyum folinat uygulanmalıdır.

Sitotoksik tedavide 5-florourasil ile kombinasyonda:

İspatlanmış bir optimal doz olmaksızın farklı rejimler ve farklı dozlar kullanılır. Aşağıdaki dozlar erişkinlerde ve yaşlılarda ilerlemiş ya da metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır ve örnek olarak verilir. Bu kombinasyonun çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler yoktur.

Ayda iki kez uygulanan rejim: Kalsiyum folinat, 200 mg/m² 2 saatten daha uzun süren intravenöz infüzyonu takiben, 400 mg/m² bolus enjeksiyon 5-FU veya 22 saatlik 5-FU (600 mg/m²) infüzyonu şeklinde ardışık iki gün süreyle her iki haftada bir, 1. ve 2. günlerde verilir.

Haftalık rejim: Kalsiyum folinat, 20 mg/m² i.v. bolus enjeksiyonla veya 200-500 mg/m² i.v. infüzyonla 2 saatten daha uzun sürede uygulanır.

Kalsiyum folinat, infüzyonun ortasında ve sonunda 500 mg/m² 5-FU i.v. bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Aylık rejim: Kalsiyum folinat, 20 mg/m² bolus enjeksiyonla veya 200-500 mg/m² 2 saatlik i.v. infüzyonu takiben 425 ya da 370 mg/m² 5-FU i.v. bolus enjeksiyonla birbirini takip eden 5 gün boyunca verilir.

5-FU ile kombinasyon tedavisinde hastanın sağlık durumuna, klinik cevabına ve 5-FU'nun ürün bilgisinde belirtilmiş olan doz kısıtlayıcı toksisiteye bağlı olarak 5-FU dozunun modifikasyonu ve tedavisiz aralıklar gerekli olabilir. Kalsiyum folinat dozunda bir azaltma gerekli değildir.

Tekrarlanan kürlerin sayısı klinisyenin takdirine bağlıdır.

İyatrojenik megaloblastik anemide:

İyatrojenik megaloblastik anemi, folik asitten fakir diyet gerekliliği, sık kan örneği alınması ya da sık hemodiyaliz uygulanması gibi nedenlerle gelişebilir. Günde 1 mg kalsiyum folinat verilir. 1 mg/gün üzerindeki dozların daha etkili olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca doz 1 mg/gün üzerine çıktığında, idrardan folat kaybı logaritmik olarak artmaktadır. Malabsorpsiyon sendromu veya sindirim bozuklukları (kusma, diyare) olan hastalarda, oral yol yerine parenteral yol tercih edilir.

Uygulama şekli:

Kalsiyum folinat, intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanır (bolus veya infüzyon).

İntravenöz uygularken çözeltinin kalsiyum içeriği nedeniyle dakikada 160 mg'dan yüksek dozlarda verilmemesi gerekir.

İntravenöz infüzyon için, kalsiyum folinat kullanılmadan önce %0.9 sodyum klorür veya %5 glukoz çözeltisi ile seyreltilmelidir. (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği, metotreksat atılımının gecikmesine neden olabilir. Bu durumda kalsiyum folinatın daha yüksek dozlarda kullanılması veya uygulamanın uzatılması gerekebilir. Bu ilacın böbrekler yoluyla atılması nedeniyle böbrek bozukluğu olan hastalarda toksik reaksiyon riski daha yüksektir.

Kalsiyum folinat böbrekler aracılığıyla atıldığı için, böbrek hastalığı (bozukluğu) olan hastalarda istenmeyen etkilerin riski artabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Yeterli bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Yüksek miktarlarda kalsiyum folinat, bazı antiepileptik ilaçların etkililiğine müdahale edebilir ve yatkınlığı olan hastalarda nöbet sıklığında artış meydana getirebilir (Bkz: Bölüm 4.5). Çocuklar ve adölesanlarda uygulamaya ilişkin veriler yetersizdir.

Geriatrik popülasyon:

Klinik veriler genç ve yaşlı hastalar arasında kalsiyum folinat tedavisine yanıt açısından anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir. Şiddetli gastrointestinal toksisite riski, yaşlı ve debilizan hastalığa sahip kişilerde daha büyük risk oluşturur. Yaşlı hastalarda böbrek bozukluğu olasılığının da daha yüksek olduğu göz önüne alınırsa, dozajın daha dikkatli ayarlanması ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi gerekir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kalsiyum folinat ya da ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşın duyarlılığı olanlarda,
- Pernisiyöz anemi veya B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı diğer anemilerde kullanılmamalıdır.

Kalsiyum folinat, metotreksat ya da 5-florourasil ile birlikte kullanıldığında gebelik ve laktasyon sırasında kullanımı için metotreksat ve 5-florourasil içeren tıbbi ürünlerin bölüm 4.6 gebelik ve laktasyon bölümüne ve kısa ürün bilgilerine bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kalsiyum folinat, sadece intramüsküler ya da intravenöz enjeksiyonla verilmeli intratekal uygulanmamalıdır. Aşırı doz intratekal metotreksat uygulamasını takiben intratekal kalsiyum folinat uygulanması sonucu ölüm vakası bildirilmiştir.

Kalsiyum folinat, metotreksat veya 5-florourasil ile birlikte, sadece kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların uygulanması konusunda tecrübeli bir hekim gözetiminde kullanılmalıdır.

Kalsiyum folinat tedavisi, pernisiyöz anemi ve B₁₂ vitamin eksikliğine bağlı olarak gelişen diğer anemileri maskeleyebilir.

Dolaylı ya da dolaysız olarak DNA sentezini inhibe eden birçok sitotoksik ilaç makrositozise neden olur (hidroksikarbamid, sitarabin, merkaptopürin, tiyoguanin). Bu tür makrositozlar kalsiyum folinat ile tedavi edilmemelidir.

Fenobarbital, fenitoin, pirimidon ve süksinimidlerle tedavi edilen epileptik hastalarda antiepileptik ilacın plazma konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak krizlerin sıklığında artma riski vardır. Klinik izlemede, plazma konsantrasyonlarının takibi sırasında kalsiyum folinat uygulaması sırasında ve tedavi kesildikten sonra gerekli durumlarda antiepileptik ilaç dozunun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kalsiyum folinat / 5-florourasil kombinasyonu:

Kalsiyum folinat; özellikle yaşlılarda ya da fiziksel performansı düşük hastalarda 5-florourasilin toksisite riskini artırabilir. En yaygın belirtiler lökopeni, mukozit, stomatit ve / veya doz kısıtlayıcı olabilen diyaredir. Kalsiyum folinat ve 5-florourasil kombine olarak kullanıldığında, toksisite görülmesi durumunda 5-florourasil dozu tek başına kullanım dozuna göre daha fazla azaltılmalıdır.

Gastrointestinal toksisite semptomları olan hastalarda şiddetine bakılmaksızın, bütün semptomlar tam olarak ortadan kalkana kadar 5-florourasil / Kalsiyum folinat kombine tedavisine başlanmamalı ve devam edilmemelidir, bu belirtiler ortadan kalkana kadar tedavi kesilmelidir.

Diyare gastrointestinal toksisitenin bir işareti olabileceği için diyaresi olan hastalar, bütün semptomlar tam olarak ortadan kalkana kadar dikkatle izlenmelidir. Çünkü ölüme yol açan hızlı klinik bozulma meydana gelebilir. Eğer diyare ve / veya stomatit meydana gelirse semptomlar tam olarak ortadan kalkana kadar 5-florourasil dozunun azaltılması doğru olur. Özellikle yaşlı ve fiziksel performansı düşük hastalar hastalıkları nedeniyle bu tür toksisitelere eğilimlidir. Bu nedenle bu tür hastalar tedavi edildiğinde özel bakım gösterilmelidir.

Yaşlı hastalarda ve başlangıç radyoterapisi gören hastalarda düşük doz 5-FU ile başlanması önerilir.

Kalsiyum folinat, aynı intravenöz enjeksiyon veya infüzyonda florourasil ile karıştırılmamalıdır.

5-florourasil / kalsiyum folinat kombinasyonu alan hastalarda kalsiyum düzeyleri gözlenmeli ve eğer kalsiyum düzeyleri düşükse ilave kalsiyum verilmelidir.

Kalsiyum folinat / metotreksat kombinasyonu:

Metotreksat toksisitesinin azaltılması için spesifik ayrıntılara metotreksatın kısa ürün bilgilerinden bakınız.

Kalsiyum folinatın metotreksat ve / veya metabolitlerinin böbrekte çökmesine bağlı nefrotoksisite gibi hematolojik olmayan toksisiteleri üzerine etkisi yoktur. Öncül metotreksat eliminasyonu hastalar, geri dönüşlü böbrek yetmezliği ve metotreksat ile ilişkili olan tüm toksisitelerin (Bkz. Metotreksat Kısa Ürün Bilgisi) gelişmesine eğilimi yüksek olan hastalardır. Daha önceden var olan veya metotreksatın indüklediği renal yetmezlik, metotreksatın gecikmiş atılımının gecikmesine yol açabilir ve daha yüksek dozda veya daha uzun süre kalsiyum folinat verilmesini gerektirebilir.

Özellikle, merkezi sinir sistemi tümörlerinde tekrarlayan metotreksat uygulamalarından sonra kalsiyum folinat aşırı birikmesi olabileceğinden kalsiyum folinatın aşırı yüksek dozlarından kaçınılmalıdır. Çünkü bu metotreksatın antitümör aktivitesini zayıflatabilir.

Her iki tıbbi ürün de aynı transport sistemini kullandığı için membran transportunun azalması sonucu metotreksata direnç oluşturduğu gibi kalsiyum folinata da direnç gelişir.

Metotreksat gibi bir folik asit antagonistinin kaza ile yüksek dozda alınması acil olarak tedavi edilmelidir. Metotreksat uygulaması ve kalsiyum folinat uygulaması arasındaki zaman aralığı arttıkça kalsiyum folinatın toksisiteyi azaltmaktaki etkinliği azalır.

Laboratuvar bulgu anormallikleri ya da klinik olarak toksisite gözleendiği zaman hastanın aldığı diğer ilaçların metotreksat ile etkileşme (örn; metotreksat atılımını ya da serum albuminine bağlanmasını etkileyen ilaçlar) olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün 40 mg sodyum klorür ve uygun pH'ı ayarlamak için yaklaşık 1.0 mg sodyum hidrosit ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

5-florourasil ile birlikte verilen kalsiyum folinat, 5-florourasilin etkililiğini ve toksisitesini artırır (Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8). Böyle bir durumda 5-florourasil dozu azaltılmalıdır.

Kalsiyum folinat bir folik asit antagonisti (ko-trimoksazol, primetamin gibi) ile birlikte verildiğinde folik asit antagonistinin etkisi azalabilir veya tamamen ortadan kalkabilir.

Kalsiyum folinat, yüksek dozlarda verilirse fenobarbital, fenitoin, primidon ve süksinimidler gibi antiepileptik ilaçların plazma konsantrasyonlarını ve antiepileptik etkilerini azaltarak duyarlı hastalarda konvülsif krizlerin sıklığını artırır (folatlar, hepatik metabolizmanın kofaktörlerinden biri olarak antiepileptik ilaçların hepatik metabolizmalarını artırmaları nedeniyle bu ilaçların plazma düzeylerinde bir azalma gözlemlenebilir) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarla ilgili etkileşim çalışmaları bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Fenobarbital, fenitoin, primidon gibi ilaçların antiepileptik etkilerini azaltarak, duyarlı çocuklarda nöbet sıklığının artmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kalsiyum folinatın doğum kontrol yöntemleri üzerine bir etkisi bulunduğu dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda üreme toksisitesine ilişkin araştırma yapılmamıştır. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kalsiyum folinat gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelik ve emzirme döneminde Kalsiyum folinat sadece kesin endikasyonda, annede oluşturacağı faydalar fetusta oluşabilecek olası zararlı etkilerden daha ağır bastığı hallerde reçete edilmelidir. Metotreksat tedavisi gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir ancak metotreksat ile ya da diğer folik asit antagonistleri ile tedavinin gebelik veya laktasyona rağmen yapıldığı durumlarda, kalsiyum folinatın toksisiteyi azaltmak ya da etkileri önlemek için kullanılmasında bir kısıtlama yoktur.

5-florourasil genellikle gebelik sırasında ve süt verme döneminde kontrendikedir; bu 5-florourasilin kalsiyum folinat ile kombine kullanımında da geçerlidir.

Kombine kullanılacak tıbbi ürünlerin kısa ürün bilgilerine de bakınız.

Laktasyon dönemi

Kalsiyum folinatın insanda anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Kalsiyum folinat terapötik endikasyonlara göre gerekli olduğu düşünüldüğünde emzirme sırasında uygulanabilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Kalsiyum folinatın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kalsiyum folinatın araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik/alerjik reaksiyonlar (şok dahil)

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, ürtiker

Kalsiyum folinat ile 5-florourasil kombinasyon tedavisi gören hastalarda alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlardan bahsedilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Yüksek dozlardan sonra uykusuzluk, ajitasyon, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Epileptik atakların sıklığında artış (Bkz. Bölüm 4.5), kramplar ve/veya senkop

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: 5-florourasil ile kombinasyon tedavisinde bulantı, kusma ve diyare; toksisite derecesi yüksek olan diyare ve dehidratasyon halleri, hastaneye yatarak tedaviyi gerektirebilir ve ölümlerle sonlanabilir.

Seyrek: Gastrointestinal bozukluklar

Kalsiyum folinat ile 5-florourasil kombinasyon tedavisinde, gastrointestinal toksisitenin (özellikle mukozit ve diyare) ve miyelosüpresyonun bir sonucu olarak ölüm vakaları görülmüştür.

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: 5-florourasil ile kombinasyon tedavisinde hiperamonyemi.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Kalsiyum folinat ile 5-florourasil kombinasyon tedavisinde Palmar-plantar eritrodisestezi ("El-Ayak-Sendromu")

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: 5-florourasil ile kombinasyon tedavisinde (şiddetli) mukozal toksisite (Mukozit, stomatit ve şelit/dudak iltihabı dahil)

Yaygın olmayan: Ateş

Kalsiyum folinat ile bu komplikasyonlarla ilişkili diğer ilaçları kombinasyon halinde kullanan hastalarda Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi bazıları ölümcül olan yan etkilerin gözlemlendiği vakalar olmuştur. Kalsiyum folinatın sonuca etki eden bir rol almış olması mümkündür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilenden daha yüksek dozda Kalsiyum folinat alan hastalarda herhangi bir sekel bildirilmemiştir. Bununla birlikte aşırı miktarda kalsiyum folinat, folik asit antagonistlerinin kemoterapötik etkisini yok edebilir.

5-florourasil ve kalsiyum folinat kombinasyonu ile doz aşımı gerçekleştiğinde 5-florourasilin doz aşımı ile ilgili talimatlara uyulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifiyanlar

ATC kodu: V03AF03

Kalsiyum folinat, 5-formil-tetrahidrofolik asidin (**5-CH₃-THF**) kalsiyum tuzudur. Folinik asidin aktif metabolitidir ve sitotoksik tedavide nükleik asit sentezi için esansiyel koenzimdir.

Kalsiyum folinat sıklıkla metotreksat gibi folat antagonistlerinin etkisini tersine çevirmek ve toksisiteyi azaltmak amacıyla kullanılır.

Kalsiyum folinat ve folat antagonistleri ile aynı membran transport taşıyıcısını paylaşır ve hücre içine taşınma için onlarla yarışarak folat antagonistlerinin hücre dışına çıkarılmasını stimüle eder. Ayrıca folat havuzundaki azalmayı yerine koyarak hücreleri folat antagonistlerinin etkisinden korurlar.

Kalsiyum folinat, H₄ folatın önceden indirgenmiş kaynağı olarak işlev görür. Bu nedenle, folat antagonistleri ile blokajı engelleyebilir ve folik asitin çeşitli koenzim formları için bir kaynak olabilir.

Kalsiyum folinat, ayrıca 5-FU'nun biyokimyasal modülasyonunda onun sitotoksik aktivitesini artırmak için sık olarak kullanılır. 5-FU, pirimidin biyosentezine katılan anahtar enzim olan timidilat sentezi (TS) inhibe ederek etkisini gösterir. Kalsiyum folinat ise, intrasellüler folat

havuzunu artırarak, 5-FU-TS kompleksini stabilize etmek ve aktivitesini güçlendirmek yoluyla 5-FU'nun TS inhibisyonu etkisini artırır.

Sonuç olarak, intravenöz kalsiyum folinat, oral yoldan folik asit uygulaması ile düzelme veya korunma sağlanamıyorsa, folat eksikliğinin tedavisi ve profilaksisinde uygulanır. Ağır emilim bozukluklarında ve total parenteral beslenme sırasında bu kullanılabilir. Ayrıca folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin tedavisinde oral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda kullanılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kalsiyum folinat beyaz ya da açık sarı higroskopik tozudur. Suda eser miktarda çözünür, etanol (%96'lık) ve asetonunda pratik olarak çözünmez.

Emilim:

İntramüsküler uygulamayı takip eden sistemik yararlanım, intravenöz uygulama ile kıyaslanabilir olmakla birlikte, daha düşük doruk plazma düzeyleri elde edilmiştir. Bir doz intravenöz 25 mg kalsiyum folinat uygulamasından sonra indirgenmiş folatların ortalama maksimum konsantrasyonu 1259 ng/ml (897-1625 ng/ml)'dir. İndirgenmiş folatların maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama 10 dakikadır.

Dağılım:

Kalsiyum folinatın dağılım hacmi bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum folinatın L-formu (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF, 5-CHO-THF) aktif enantiomerdir. Parenteral uygulamadan sonra kalsiyum folinat, ana metabolik ürünü olan 5-CH₃-THF'ye dönüşür. İndirgenmiş folatların başlangıçtaki artışı, temelde 10 dakika sonra 1206 ng/ml'lik plazma konsantrasyonuna ulaşan 5-CHO-THF metabolitine (*S. faecalis* dozajıyla değerlendirilmiştir) bağlıdır. Daha sonra bu maddede belirgin azalmayla birlikte ilacın baskın formu olan aktif 5-CH₃-THF metaboliti oluşur. 5-CH₃-THF'nin maksimum plazma konsantrasyonu 1,3 saat sonra 258 ng/ml olur. Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan L-kalsiyum folinat, D-kalsiyum folinat ve 5-CH₃-THF için sırasıyla 28.4 ± 3.5; 956 ± 97 ve 129 ± 12 ng/dakikadır. Yüksek doz (200 mg/m²) L-kalsiyum folinat ve D-kalsiyum folinat için de benzer sonuçlar elde edilmiştir, 25 mg kalsiyum folinatın i.m. enjeksiyonundan 52 dakika sonra tetrahidrofolatların maksimum plazma konsantrasyonu 436 ng/ml'dir. İntramüsküler uygulamadan 28 dakika sonra 5-CHO-THF'nin maksimum plazma konsantrasyonu 360 ng/ml'ye ve 1,5 saat sonra 5-CH₃-THF'nin seviyesi indirgenmiş folat değerlerinin % 50sine çıkar. 5-CH₃-THF'nin 2,8 saat sonraki maksimum plazma konsantrasyonu 226 ng/ml'dir. ASC ve indirgenmiş folatların (5-CH₃-THF ve 5-CHO-THF) i.m. ve i.v. uygulamaları arasında, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Aktif L-formunun eliminasyon yarılanma ömrü 32 – 35 dakika ve D-formunun 352-485 dakikadır. Aktif metabolitlerin toplam terminal yarılanma ömrü yaklaşık 6 saat kadardır (intramüsküler ve intravenöz uygulamada).

Böbreklerden 5- ve 10- CHO-THF olarak atılır, i.v. dozun %83'ü 24 saatlik idrarda saptanabilir, i.v. dozun %31'i 5-CH₃-THF olarak atılır, %5-8'i dışkı ile atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde yer alan bilgiler haricinde klinik güvenlilik açısından anlamlı kabul edilebilecek klinik öncesi bilgi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit veya seyreltik hidroklorik asit 1:20 (pH değerini ayarlamak için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Kalsiyum folinatın enjektabl formu ile droperidolun, fluorourasilin, foskarnetin ve metotreksatın enjektabl formları arasında geçimsizlik bildirilmiştir.

Droperidol:

Droperidol 1.25 mg/0.5 ml ile 5 mg/0.5 ml kalsiyum folinat şırınga içinde direkt olarak karıştırıldığında 25°C'de 5 dakikada çökelti oluşur ve bunu takiben 8 dakikalık santrifüj ile tam çökme sağlanır.

Y kolu hava ile temizlenmeden arka arkaya droperidol 1.25 mg/0.5 ml ile 5 mg/0.5 ml kalsiyum folinat uygulanmasıyla Y kolunda ani çökelti oluşumu gözlenir.

5-Florourasil:

Bir çökelek oluşabileceği için kalsiyum folinat ile 5-florourasil aynı infüzyonda karıştırılmamalıdır. 50 mg/ml florourasil ile 20 mg/ml kalsiyum folinatın, %5 dekstroz içeren veya içermeyen su içerisinde, farklı miktarlarda karıştırılıp 4°C'de, 23°C veya 32°C'de polivinil klorür kaplarda saklandığı zaman geçimsiz olduğu gösterilmiştir.

Diğer karışımlar ile ilgili bir sonuç yoktur buna rağmen enjeksiyon / infüzyon için kalsiyum folinat, oksaliplatin veya irinotekan gibi diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Foskarnet:

Foskarnet 24 mg/ml, kalsiyum folinat 20 mg/ml ile bulanık sarı bir çözelti oluşturduğu bildirilmiştir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan korunarak, orijinal kutusu içinde, 2-8°C arasında buzdolabında saklanır.

%5 glukoz ve % 0,9 sodyum klorür çözeltisi içinde kalsiyum folinat ışıktan ve oda sıcaklığında 24 saat stabildir. Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa saklama zamanı ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır. Eğer çözelti, kontrollü ve aseptik koşullara uygun bir yerde hazırlanmadıysa normalde 2-8°C'de 24 saatten uzun saklanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobütillastik tapalı berrak, tip I cam flakonlar karton kutularda ambalajlanmıştır.

50 mg/5 ml İV/İM enjeksiyonluk çözelti içeren 1 flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama talimatları:

LEUCOVORİN-TEVA, kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir.

Enjeksiyon veya infüzyon çözeltileri berrak sarımsı bir renkte olmalıdır.

Eğer bulanık bir görünüm varsa veya parçacıklar gözlemleniyorsa, çözelti atılmalıdır.

Enjeksiyon veya infüzyon için hazırlanan kalsiyum folinat çözeltisi yalnızca tek kullanım içindir. Kullanılmayan ve arta kalan çözeltiler atılmalıdır.

LEUCOVORİN-TEVA, intramüsküler veya intravenöz yolla uygulanır (bolus veya infüzyon). İntravenöz uygularken çözeltinin kalsiyum içeriği nedeniyle dakikada 160 mg'dan fazla dozlarda verilmemesi gerekir.

İntravenöz infüzyon olarak uygulanabilmesi için LEUCOVORİN-TEVA, %5 glukoz veya % 0,9 sodyum klorür ile sulandırılabilir.

İNTRATEKAL OLARAK UYGULANMAMALIDIR.

7. RUHSAT SAHİBİ

MED İLAÇ San. ve Tic. A.Ş.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Poligon Cad.
Buyaka 2 Sitesi No:8 C-Blok Kat:3
Ümraniye / İstanbul
Tel : (0216) 656 67 00
Faks : (0216) 290 27 52

8. RUHSAT NUMARASI

01.08.2003 – 114/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ