

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAFOLİNE 50 mg/5 mL IM/IV enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 mL enjeksiyonluk çözelti;

Etkin madde:

10 mg folinik aside eşdeğer 12,5 mg kalsiyum folinat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....8,50 mg

Sodyum hidroksit.....k.m.

CAFOLİNE her 5 mL'lik flakonunda 16,74 mg sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk / infüzyonluk çözelti içeren flakon

Berrak, renksiz-açık sarı/sarı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Folik asit antagonistlerinin yüksek dozda kullanımında toksisitelerini veya metotreksatın yan etkilerini azaltmak için çocuk ve yetişkinlerde kullanımı endikedir. Sitotoksik tedavide bu kullanım şekli Kalsiyum folinat kurtarma tedavisi olarak adlandırılır. Sitotoksik tedavide 5-florourasil ile birlikte kullanım için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yüksek miktarlarda kalsiyum folinat, bazı antiepileptik ilaçların etkililiğine müdahale edebilir ve yatkinlığı olan hastalarda nöbet sıklığında artış meydana getirebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Metotreksat tedavisinde “Kalsiyum Folinat Kurtarma” tedavisinde:

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 düşünülmelidir.

Kalsiyum folinat kurtarma tedavisinde doz ve süre metotreksatın tipi ve dozuna, toksisite semptomlarının ortaya çıkmasına ve metotreksatın 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, ancak gastrointestinal toksisite, bulantı veya kusma varlığında kalsiyum folinat parenteral olarak uygulanmaya devam edilmelidir.

Kalsiyum folinat uygulamasına ek olarak, metotreksatın hızlı atılımını sağlamaya yönelik önlemler (yüksek idrar çıkışının sürdürülmesi ve idrarın alkalileştirilmesi) kalsiyum folinat kurtarma tedavisinin ayrılmaz parçalarıdır. Böbrek fonksiyonu günlük serum kreatinin ölçümleri ile izlenmelidir.

Metotreksat infüzyonu başladıktan 48 saat sonra rezidüel metotreksat düzeyi ölçülmelidir. 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 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

Bazı hastalarda gecikmiş metotreksat atılımı görülebilir. Bu, bir üçüncü boşluk birikiminden (örneğin asit veya plevral efüzyonda görüldüğü gibi), böbrek yetmezliğinden veya yetersiz hidrasyondan kaynaklanabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu gibi durumlarda, daha yüksek dozlarda kalsiyum folinat ve / veya uzun süreli uygulama gerekli olabilir.

Sitotoksik tedavide 5-florourasil ile kombinasyon uygulamasında:

Farklı rejimler ve farklı dozajlar kullanılır, herhangi bir dozun optimal olduğu kanıtlanmamıştır.

Aşağıdaki dozlar erişkinlerde ve yaşlılarda ilerlemiş ya da metastatik kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır ve örnek olarak verilmektedir. Bu kombinasyonun çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler yoktur. Yaşlı veya zayıflamış hastaları tedavi ederken özel dikkat gösterilmelidir, çünkü bu hastalar bu tedavide ciddi toksisite riski altındadır.

Ayda iki kez uygulanan rejim: Kalsiyum folinatın 200 mg/m² dozunda 2 saatten daha uzun süren intravenöz infüzyonunu takiben, 400 mg/m² bolus enjeksiyonla veya 22 saatlik 600 mg/m² 5-FU infüzyonu şeklinde bir şema ardışık iki gün süreyle her iki haftada bir, birinci ve ikinci 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. Ek olarak kalsiyum folinat, infüzyonun ortasında ve sonunda 500 mg/m² I.V. bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Aylık rejim: Kalsiyum folinat, 20 mg/m² bolus enjeksiyonla veya 2 saat'ten uzun süreyle 200-500 mg/m² I.V. infüzyonu hemen takiben 425 ya da 370 mg/m² I.V. bolus enjeksiyonla birbirini takip eden 5 gün boyunca verilir.

5-florourasil ile kombinasyon tedavisinde, hastanın durumuna, klinik cevabına ve 5-FU'nun ürün bilgisinde belirtilmiş 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.

Folik asit antagonistleri trimetreksat, trimetoprim ve pirimetamine karşı antidot olarak kullanımında:

Trimetreksat toksisitesi:

- Önleme: Kalsiyum folinat, trimetreksat tedavisi sırasında ve son trimetreksat dozundan sonraki 72 saat boyunca her gün uygulanmalıdır. Kalsiyum folinat, toplam günlük 80 mg/m² dozunda (her 6 saatte bir 5 ila 10 dakika boyunca 20 mg/m²) bir dozda intravenöz yolla uygulanabilir veya eşit zaman aralıklarında dört defada 20 mg/m² dozunda oral yolla uygulanır. Günlük kalsiyum folinat dozları, trimetreksatın hematolojik toksisitesine bağlı olarak ayarlanmalıdır.
- Doz aşımı (muhtemelen birlikte kalsiyum folinat uygulaması olmadan 90 mg/m²'nin üzerindeki trimetreksat dozları ile ortaya çıkar): trimetreksatı kestikten sonra, 3 gün boyunca her 6 saatte bir IV kalsiyum folinat 40 mg/m²).
- Trimetoprim toksisitesi:
- Trimetoprim uygulaması kesildikten sonra normal kan değerlerine ulaşana kadar günde 3-10 mg 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.

Uygulama şekli:

Kalsiyum folinat, yalnızca intramusküler veya intravenöz yolla uygulanır. 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 6.3 ve 6.6).

Kalsiyum folinat intratekal olarak enjekte edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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 durum 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

- Etkin madde kalsiyum folinata ya da CAFOLINE'nin içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Pernisiyöz anemi veya B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı diğer anemilerde

Kalsiyum folinat, metotreksat ya da 5-florourasil ile birlikte kullanıldığında gebelik ve laktasyon sırasında kullanımı için bkz. Bölüm 4.6.

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.

Genel

Kalsiyum folinat, metotreksat veya 5-fluorourasil 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. Muhtemelen plazma konsantrasyonlarının takibi ile yapılan klinik izleme önerilir ve gerekli durumlarda kalsiyum folinat uygulaması sırasında ve tedavi kesildikten sonra antiepileptik ilaç dozunun ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Kalsiyum folinat / 5-fluorourasil kombinasyonu:

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

Gastrointestinal toksisite semptomları olan hastalarda şiddetine bakılmaksızın, bütün semptomlar tam olarak ortadan kalkana kadar 5-fluorourasil / 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-fluorourasil 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 fluorourasil ile karıştırılmamalıdır.

5-fluorourasil/kalsiyum folinat kombinasyonu alan hastalarda kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve eğer kalsiyum düzeyleri düşükse ilave kalsiyum verilmelidir.

Kalsiyum folinat / metotreksat kombinasyonu:

Metotreksat toksisitesinin azaltılması için spesifik ayrıntılara metotreksatın Kısa Ürün Bilgilerinden bakınız.

Gecikmiş erken metotreksat eliminasyonu yaşayan hastaların geri dönüşümlü böbrek yetmezliği ve metotreksat ile ilişkili tüm toksisiteyi geliştirmesi muhtemeldir (bkz. Metotreksat Kısa Ürün Bilgisi). Kalsiyum folinatın metotreksat ve/veya metabolitlerinin böbrekte çökmesine bağılı nefrotoksisite gibi hematolojik olmayan toksisiteyi üzerine etkisi yoktur. Önceden var olan böbrek yetmezliği veya metotreksata bağılı böbrek yetmezliğinin varlığı, potansiyel olarak metotreksatın gecikmiş atılımı ile ilişkilidir ve daha yüksek dozlarda veya daha uzun süreli kalsiyum folinat kullanımına olan ihtiyacı artırabilir.

Özellikle, merkezi sinir sistemi tümörlerinde tekrarlayan metotreksat uygulamalarından sonra kalsiyum folinat aşırı birikmesi olabileceğinden kalsiyum folinatın aşırı yüksek dozlarından kaçınılmalıdır.

Azalan membran taşınmasının bir sonucu olarak metotreksata karşı direnç, her iki tıbbi ürün de aynı taşıma sistemini paylaştığı için folinik asit kurtarmaya karşı direnç anlamına gelir.

Metotreksat gibi bir folat antagonisti ile kazara aşırı doz tıbbi bir acil durum olarak tedavi edilmelidir. Metotreksat uygulaması ile kalsiyum folinat kurtarma arasındaki zaman aralığı arttıkça, kalsiyum folinatın toksisiteye karşı koymadaki etkinliği azalır.

Laboratuvar testleri

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

Aşağıdakiler hastaların izlenmesi için genel önerilerdir; buna rağmen yerel tıbbi uygulamalara göre özel izleme önerileri değişebilir.

Kalsiyum folinat / 5-florourasil kombinasyonu:

Diferansiyel tam kan sayımı (trombositler dahil): her tedaviden önce, ilk iki uygulama boyunca haftalık olarak ve daha sonraki tüm uygulamalarda beklenen lökosit sayısı (WBC) nadirdir.

Elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri: ilk üç uygulama için her tedaviden önce ve daha sonra her uygulamadan önce.

Kalsiyum folinat / metotreksat kombinasyonu:

Serum kreatinin seviyeleri ve serum metotreksat seviyeleri: günde en az bir kez.

İdrar pH'sı: Metotreksat doz aşımı veya gecikmiş atılım durumlarında, idrar pH'sının 7,0 de kalmasını sağlamak için uygun şekilde izleyiniz.

CAFOLINE'in içeriğinde sodyum klorür bulunur. Bu tıbbi ürün her bir 5 mL'lik flakonunda 16,74 mg sodyum içerir, bu da bir yetişkin için WHO'nun önerdiği maksimum günlük 2 g sodyum alımının % 0,8'ine eşdeğerdir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kalsiyum folinat bir folik asit antagonisti (örn. kotrimoksazol, primetamin, antifolik etkili antibiyotikler, metotreksat) ile birlikte verildiğinde folik asit antagonistinin etkisi azalabilir veya tamamen ortadan kalkabilir.

Kalsiyum folinat, fenobarbital, primidon, fenitoin ve süksinimidler gibi anti-epileptik maddelerin etkisini azaltabilir ve nöbet sıklığını artırabilir. Folatlar kofaktörlerden biri olduğu için karaciğer metabolizması arttırdığından enzim indüksiyonu yapan antikonvülsan ilaçların plazma düzeylerinde bir azalma gözlenebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

5-florourasil ile birlikte verilen kalsiyum folinat, 5-florourasilin etkililiğini ve toksisitesini artırır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Folat eksikliği olan hastalarda kloramfenikol ve folik asidin aynı anda uygulanması, folik aside hematopoietik yanıtın antagonizmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarla ilgili etkileşim çalışmaları bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yüksek miktarlarda kalsiyum folinat, bazı antiepileptik ilaçların etkililiğine müdahale edebilir ve yatkınlığı olan hastalarda nöbet sıklığında artış meydana getirebilir.

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/bulunmadığına dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe veya emziren kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Üreme toksisitesi açısından hayvan çalışmaları yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). Bununla birlikte, folik asitin hamilelik sırasında uygulandığında zararlı etkilere neden olduğuna dair bir belirti yoktur. Hamilelik sırasında, 5-flurourasil ve metotreksat, sadece ilacın anneye olan faydalarının fetüs için olası tehlikelere karşı tartılması gereken katı endikasyonlarda uygulanmalıdır. Hamilelik veya emzirmeye rağmen metotreksat veya diğer folat antagonistleri ile tedavi gerçekleşmişse, toksisiteyi azaltmak veya etkilere karşı koymak için kalsiyum folinat kullanımı konusunda herhangi bir sınırlama yoktur.

5-florourasil kullanımı genellikle hamilelik sırasında kontrendikedir ve emzirme döneminde kontrendikedir; bu aynı zamanda kalsiyum folinatın 5-florourasil ile birlikte kullanımı için de geçerlidir.

Lütfen metotreksat, 5-florourasil ve diğer folat antagonisti içeren tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine de bakınız.

Laktasyon dönemi

Kalsiyum folinatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kalsiyum folinat terapötik endikasyonlara göre gerekli olduğu düşünüldüğünde emzirme sırasında uygulanabilir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Kalsiyum folinat, folik asit metabolizmasında bir ara üründür ve vücutta doğal olarak bulunur. Hayvanlarda kalsiyum folinat ile doğurganlık çalışması yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CAFOLİNE'in araç ve makine kullanımı üzerinde olumsuz herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

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).

Monoterapi

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık, anafilaktoid reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyonlar.

Bilinmiyor: Anafilaktik şok

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uykusuzluk, ajitasyon, depresyon ^a

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Konvülsiyon ^b

Bilinmiyor: Senkop.

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Gastrointestinal bozukluklar ^a

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş ^c

a: Yüksek dozlardan sonra

b: Epileptik hastalarda nöbet sıklığını artırır (bkz. Bölüm 4.5)

c: Kalsiyum folinat enjektabl çözelti uygulanmasından sonra gözlenmiştir

Sadece 5-florourasil ile kombinasyon tedavisi:

Genel olarak, güvenlik profili, 5-florourasil kaynaklı toksisitenin artmasına bağlı olarak uygulanan 5-florourasil rejimine bağlıdır. 5-florourasil ile kombinasyon halinde kullanıldığında diğer istenmeyen etkiler aşağıda sunulmuştur:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği yetmezliği^m, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Hiperamonemi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusmaⁿ, diyare ve dehidratasyon^o, stomatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu^p

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Mukozal enflamasyon^m, şelit.

m: Ölümcül vakalar dahil

n: Aylık rejimde: 5-fluourosil ile uyarılan diğer toksisitelerde (örn; nörotoksisite) artış olmaz

o: Haftalık rejimde: Daha yüksek düzeyde toksisite ve dehidratasyon (hastanın tedavi için hastaneye yatırılması gereken düzeyde; hatta ölümcül olabilen)

p: El-Ayak-Sendromu

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-fluorourasil ve kalsiyum folinat kombinasyonu ile doz aşımı gerçekleştiğinde 5-fluorourasilin doz aşımı ile ilgili talimatlara uyulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer tüm terapötik ürünler, 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 sitotoksik aktivitesini artırmak için floropiridin (5-florourasil) biyokimyasal modülasyonunda sıklıkla kullanılır. 5-florourasil, pirimidin biyosentezinde rol oynayan önemli bir enzim olan timidilat sentazı (TS) inhibe eder ve kalsiyum folinat, hücre içi folat havuzunu artırarak TS inhibisyonunu artırır, böylece 5-florourasil-timidilat sentaz kompleksini stabilize eder ve aktiviteyi 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

Emilim:

İntramüsküler uygulamayı takip eden sistemik yararlanım, intravenöz uygulama ile kıyaslanabilir olmakla birlikte, daha düşük doruk plazma düzeyleri (C_{maks}) elde edilmiştir.

Dağılım:

Kalsiyum folinatın dağılım hacmi bilinmemektedir.

Ana maddenin (D/L-5-formil-tetrahidrofolik asit, folinik asit) pik serum seviyelerine, I.V. uygulamadan 10 dakika sonra ve kas içi uygulamadan 28 dakika sonra ulaşılır.

L-5-formil-THF ve 5-metil-THF için EAA, 25 mg'lık bir dozdan sonra $28,4 \pm 3,5$ mg.dak/L ve 129 ± 112 mg.dak/L idi. Aktif olmayan D-izomeri, L-5-formil-tetrahidrofolattan daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Folat, beyin omurilik sıvısında yoğunlaşır, ancak dağılım tüm vücut dokularına gerçekleşir.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum folinat, L-formunun (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) aktif enantiyomer olduğu bir rasemattır. Folinik asitin ana metabolik ürünü, ağırlıklı olarak karaciğer ve barsak mukozasında üretilen 5-metil-tetrahidrofolik asittir (5-metil-THF).

5-metil-THF'nin en yüksek seviyeleri, intravenöz ve intramüsküler uygulamadan sonra sırasıyla 1,3 ve 2,8 saat sonra gözlenir. Toplam indirgenmiş folat için terminal yarılanma ömrü 6.4 saat olarak bildirilmiştir.

Eliminasyon:

Aktif L-formunun eliminasyon yarılanma ömrü 32 – 35 dakika ve inaktif D-formunun 352-485 dakikadır.

Aktif metabolitlerin toplam terminal yarılanma ömrü yaklaşık 6 saat kadardır (intramüsküler ve intravenöz uygulamada).

%80-90 kadarı böbreklerden (inaktif metabolitler olan 5- ve 10- formil-tetra-hidrofolat olarak), % 5-8'i dışkı ile atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Kalsiyum folinat ile genotoksisite, kanserojenite ve fertilité çalışmaları yapılmamıştır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal üreme toksisitesi çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlara önerilen maksimum insan dozunun 9 katı olan 1800 mg/m²'ye kadar dozda ve tavşanlarda önerilen maksimum insan dozunun 16 katı olan 3300 mg/m²'ye kadar dozda verilmiştir. Sıçanlarda embriyo-fetal toksisite kaydedilmemiştir. Tavşanlarda maksimum dozda, erken embriyonik rezorpsiyonlarda bir artış olmuştur ve embriyo-fetal gelişim üzerinde başka olumsuz etkiler görülmemiştir. Önerilen maksimum insan dozunun 5 katı doz gruplarında rezorpsiyon kaydedilmemiştir.

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

Kalsiyum folinatın enjektabl formu ile droperidolün, fluorourasilin, foskarnetin ve metotreksatin enjektabl formları arasında geçimsizlik bildirilmiştir.

Droperidol:

1) 1,25 mg/0,5 mL droperidol ile 5 mg/0,5 mL kalsiyum folinat enjektör içinde direkt olarak karıştırıldığında 25°C'de 5 dakikada çökelti oluşur ve bunu takiben 8 dakikalık santrifüj ile tam çökme sağlanır.

2) Önceden yıkayarak temizlemeden Y koluna arka arkaya 2,5 mg/0,5 mL droperidol ile 10 mg/0,5 mL kalsiyum folinat uygulanmasıyla, Y kolunda ani çökelti oluşumu gözlenir.

5-Fluorourasil:

Bir çökelek oluşabileceği için kalsiyum folinat ile 5-florourasil aynı infüzyonda karıştırılmamalıdır. 50 mg/mL fluorourasil 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.

1000 mg CAFOLİNE (100 mL 10 mg/mL'lik kalsiyum folinat çözeltisi), 5000 mg 5-fluorourasil (100 mg ila 50 mg/mL) ve 40 ml salin karışımının, ortam koşulları altında infüzyon pompalarında (örn. "Easy Pump" infüzyon pompası) 48 saat stabil olduğu bulunmuştur. Diğer karışımlar ile ilgili bir sonuç yoktur buna rağmen enjeksiyon/infüzyon için CAFOLİNE, oksaliptatin veya irinotekan gibi diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Foskarnet:

24 mg/mL foskarnet ile 20 mg/mL kalsiyum folinat karıştırıldığında bulanık sarı bir çözelti oluştuğu bildirilmiştir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

Kullanım sırasında: Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normalde 2-8 °C'de 24 saatten uzun olmamalıdır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

%5 Dekstroz ve %0,9 Sodyum klorür çözeltileri içinde 2-8°C’de 24 saat süresince fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak stabildir.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri bromobutil kauçuk tıpa ve flip-off alüminyum kapakla kapatılmış Tip I camdan yapılmış şeffaf, renksiz 6 mL’lik 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

CAFOLİNE, kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir.

Enjeksiyon veya infüzyon çözeltileri berrak, renksiz-açık sarı/sarı 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.

CAFOLİNE, 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 CAFOLİNE, %5 glukoz veya %0,9 sodyum klorür ile sulandırılabilir.

İNTRATEKAL OLARAK UYGULANMAMALIDIR.

7.RUHSAT SAHİBİ

Haver Trakya İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ulaş OSB Mah. D100 Cad. No:28/1, Ergene 2 OSB

Ergene/TEKİRDAĞ

8.RUHSAT NUMARASI

2019/354

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.07.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ