KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALCIUM FOLINATE DBL 50 mg / 5 ml Enjektabl Solüsyon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 5 ml enjeksiyonluk çözelti 50 mg kalsiyum folinat içerir.

Yardımcı maddeler:
Her ml'de 3.37 mg sodyum içerir.
Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk / infüzyonluk çözelti içeren flakon
Berrak, renksiz, açık sarı renkli çözelti.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yüksek doz (>100 mg/m^2) metotreksat, trimetoprim, primetamin gibi folik asit antagonistlerinin akut toksik etkilerinin nötralizasyonu; kolorektal kanser tedavisinde 5-fluorourasil ile birlikte sitotoksisitenin artırılması ve megaloblastik anemi tedavisinde 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 protokolü, kalsiyum folinat uygulaması, doz rejimini belirleyecektir. Bu nedenle en iyi yöntem CALCIUM FOLINATE DBL'nin 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 üzerindeki dozlar CALCIUM FOLINATE DBL' nin doyurulabilir enteral absorpsiyonu nedeniyle parenteral verilmelidir.
Kalsiyum folinat uygulaması 500 mg / m^2 (vücut yüzeyine göre) dozunu aşan metotreksat dozlarında gereklidir ve 100-500 mg / m^2 (vücut yüzeyine göre) olan metotreksat dozlarında ise düşünülmelidir.

CALCIUM FOLINATE DBL'nin kullanımının dozaj ve süresi metotreksatın dozaj ve uygulama metoduna ve / veya toksisite semptomlarının ortaya çıkmasına ve metotreksatın bireysel atılım kapasitesine bağlıdır.

Kural olarak ilk CALCIUM FOLINATE DBL dozu 15 mg (6-12 mg/m^2), 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.

CALCIUM FOLINATE DBL 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 µmol / l ise ilave doz gerekli değildir.

Eğer rezidüel metotreksat düzeyi > 0.5 µmol / l ise CALCIUM FOLINATE DBL dozu aşağıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır.

Metotreksat uygulamasının başlamasından 48 saat sonra kandaki rezidüel metotreksat düzeyi	Metotreksat dozu > 0.05 µmol / l'nin altına düşünceye kadar ya da 48 saat boyunca her 6 saatte bir uygulanacak ilave CALCIUM FOLINATE DBL dozu
≥0.5 µmol / l	15 mg / m^2
≥ 1.0 µmol / l	100 mg / m^2
≥2.0 µmol / 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 / m^2 dozda 5-10 dakikalık infüzyonlarla günde toplam 80 mg / m^2, ya da oral yolla 4 kez 20 mg / m^2 dozda eşit aralıklarla uygulanır. Kalsiyum folinatın, kalsiyumunun günlük dozları trimetreksatın hematolojik toksisitesine bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Doz aşımında (muhtemelen trimetreksatın 90 mg/m^2'nin üzerinde kalsiyum folinat ile birlikte uygulanmaması halinde oluşur): Trimetreksat uygulanması kesildikten sonra kalsiyum folinat 3 gün boyunca her 6 saatte bir 40 mg / m^2 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-fluorourasil 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: CALCIUM FOLINATE DBL 200 mg / m^2 2 saatten daha uzun süren intravenöz infüzyonu takiben, 400 mg / m^2 bolus enjeksiyon 5-FU veya 22 saatlik 5-FU (600 mg / m^2) infüzyonu şeklinde ardışık iki gün süreyle her iki haftada bir 1. ve 2. günlerde verilir.

Haftalık rejim: CALCIUM FOLINATE DBL 20 mg / m^2 i.v. bolus enjeksiyonla veya 200-500 mg / m^2 i.v. infüzyonla 2 saatten daha uzun sürede ve 500 mg/m^2 5-FU i.v. bolus enjeksiyon ile CALCIUM FOLINATE DBL infüzyonunun ortasında ve sonunda uygulanır.

Aylık rejim: CALCIUM FOLINATE DBL 20mg/m^2 bolus enjeksiyonla veya 200- 500mg /m^2 2 saatlik i.v. infüzyonu takiben 425 ya da 370 mg /m^2 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. CALCIUM FOLINATE DBL dozunda bir azaltma gerekli değildir.
Tekrarlanan kürlerin sayısı klinisyenin takdirine bağlıdır.

- Megaloblastik iyatrojenik anemide:

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. Malabsorbsiyon sendromu veya sindirim bozuklukları (kusma, diyare) olan hastalarda, oral yol yerine parenteral yol tercih edilir.

Uygulama şekli:
CALCIUM FOLINATE DBL, 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, geciken metotreksat ekskresyonuna 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:
Ek bilgi verilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Yüksek miktarlarda kalsiyum folinat, bazı antiepileptik ilaçların etkinliğine müdahale edebilir ve yatkınlığı olan pediyatrik hastalarda nöbet sıklığında artış meydana getirebilir (Bkz: Bölüm 4.5).

Geriyatrik 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

- CALCIUM FOLINATE DBL ya da ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Pernisiyöz anemi veya B12 vitamini eksikliğine bağlı diğer anemilerde kullanılmamalıdır.

Kalsiyum folinat, metotreksat ya da 5-fluorourasil ile birlikte kullanıldığında gebelik ve laktasyon sırasında kullanımı için metotreksat ve 5-fluorourasil 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-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 bir çok 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 izleme, plazma konsantrasyonlarının takibi sırasında CALCIUM FOLINATE DBL uygulaması sırasında ve tedavi kesildikten sonra gerekli durumlarda antiepileptik ilaç dozunun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

CALCIUM FOLINATE DBL / 5-fluorourasil kombinasyonu:
CALCIUM FOLINATE DBL 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/ CALCIUM FOLINATE DBL kombine tedavisine başlanmamalı ve devam edilmemelidir.
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-FU 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.
5-fluorourasil / kalsiyum folinat kombinasyonu alan hastalarda kalsiyum düzeyleri gözlenmeli ve eğer kalsiyum düzeyleri düşükse ilave kalsiyum verilmelidir.

CALCIUM FOLINATE DBL / 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. Gecikmiş erken metotreksat eliminasyonu gösteren hastalar geri dönüşümlü böbrek yetmezliğine ve metotreksat ile ilişkili olan tüm toksisitelere (Lütfen metotreksat kısa ürün bilgilerine bakınız) yatkın olan hastalardır. Daha önceden var olan veya metotreksatın indüklediği renal yetmezlik metotreksatın gecikmiş atılımı nedeniyle olabilir ve kalsiyum folinatın daha yüksek dozda veya daha uzun sürede verilmesini gerektirebilir.

Özellikle, merkezi sinir sistemi tümörlerinde tekrarlayan uygulamalardan sonra kalsiyum folinat aşırı birikmesi olabileceğinden kalsiyum folinatın aşırı fazla 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 durumunda 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 gözlendiği 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 her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
5- Fluorourasil ile birlikte verilen kalsiyum folinat, farmakokinetik özellikleri değiştirmeksizin 5- fluorourasilin etkinliğini ve aynı zamanda gastrointestinal toksisitesini (stomatit, diyare, kusma) artırır. Böyle bir durumda 5- fluorourasil dozu azaltılmalıdır (Bkz, Bölüm 4.4).

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 çocuklarda konvülsif krizlerin sıklığını artırır.
Kalsiyum folinat, sistemik uygulanmasından sonra küçük miktarlarda beyin omurilik sıvısının içine geçer ve intratekal uygulanan metotreksatın etkinliğini azaltabilir.

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)
CALCIUM FOLINATE DBL' nin doğum kontrol yöntemleri üzerine bir etkisi bulunduğuna dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CALCIUM FOLINATE DBL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelik ve emzirme döneminde CALCIUM FOLINATE DBL 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-fluorourasil genellikle gebelik sırasında ve süt verme döneminde kontrendikedir; bu 5-fluorourasilin 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. CALCIUM FOLINATE DBL' nin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde de araştırılmamıştır. Emzirmenin ya da CALCIUM FOLINATE DBL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CALCIUM FOLINATE DBL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
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 (≥1 / 10); yaygın (≥1 / 100 ila <1 / 10); yaygın olmayan (≥1 / 1000 ila <1 / 100); seyrek (≥ 1 / 10.000 ila <1 / 1000); çok seyrek (<1 / 10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Bilinmiyor: Trombositoz

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar ve ürtikerin de dahil olduğu alerjik reaksiyonlar

Psikiyatrik bozukluklar
Seyrek: Yüksek dozlardan sonra uykusuzluk, ajitasyon, depresyon

Sinir sistemi bozuklukları
Seyrek: Epileptik atakların sıklığında artış (Bkz: Bölüm 4.5)

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar
Bilinmiyor: Wheezing (solunum esnasında duyulan ıslık şeklindeki ses)

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: 5-Fluorourasil ile kombinasyon aylık tedavisinde; bulantı ve kusma, haftalık tedavisinde; hastaneye yatmakla ve hatta ölümle sonlanan toksisitenin yüksek derecelerinde diyare, ve dehidratasyon
Seyrek: Haftalık ve aylık uygulamalarda da yüksek dozlardan sonra gastrointestinal bozukluklar

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları
Bilinmiyor: Kızarıklık, kaşıntı, eritem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: 5-Fluorourasil ile kombinasyon aylık tedavisinde (şiddetli) mukozal toksisite
Yaygın olmayan: Ateş

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Önerilenden daha yüksek dozda CALCIUM FOLINATE DBL alan hastalarda herhangi bir sekel bildirilmemiştir. Bununla birlikte aşırı miktarda kalsiyum folinat, folik asit antagonistlerinin kemoterapötik etkisini yok edebilir.
Yüksek dozda 5-fluorourasil ve kalsiyum folinat kombinasyonu olduğunda 5-FU doz aşımı ile ilgili bilgiler izlenmelidir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifiyanlar
ATC kodu: V03A F03

Kalsiyum folinat 5-formil tetrahidrofolik asidin 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 aynı membran transport taşıyıcısını paylaşırlar ve folat antagonistlerinin effluksunu stimüle ederek hücre içine taşınma için yarışırlar. Ayrıca folat havuzundaki azalmayı yerine koyarak hücreleri folat antagonistlerinin etkisinden korurlar. Kalsiyum folinat H4 folatının önceden indirgenmiş kaynağı olarak görev yapar, bu nedenle folat antagonistlerinin blokajını baypas edebilir ve folik asit olarak çeşitli koenzimler için bir kaynak sağlar.

Kalsiyum folinat ayrıca sık olarak fluoropiridinin (5-FU) biyokimyasal modülasyonunda onun sitotoksik aktivitesini artırmak için kullanılır. 5-FU, pirimidin biyosentezine katılan anahtar enzim olan timidilat sentazı (TS) inhibe eder. Kalsiyumfolinat intrasellüler folat havuzunu artırarak TS inhibisyonunu artırır. Böylece 5FU-TS kompleksi stabilize olur ve aktivite artar.

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 tozdur. Suda eser miktarda, etanol (%96) ve asetonda 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.

Dağılım:

Kalsiyum folinatın dağılım hacmi bilinmemektedir. İndirgenmiş folatların maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi ortalama 10 dakikadır. İndirgenmiş folatların bu başlangıçtaki artışı, 10 dakika sonra 1206 ng / ml'lik plazma konsantrasyonuna ulaşan 5-CHO-THF metabolitine (*S. faecalis* dozajıyla değerlendirilmiştir) bağlıdır. Daha sonra bu maddelerde belirgin azalmayla birlikte ilacın baskın formu olan aktif 5-CH_3-THF metaboliti oluşur. 5-CH_3-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-CH_3-THF için sırasıyla 28.4 ± 3.5; 956 ± 97 ve 129±12 ng / dakikadır. Yüksek doz (200 mg / m^2) 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 ve 1,5 saat sonra 5-CH_3-THF'nin seviyesi indirgenmiş folat değerlerinin % 50'sine çıkar. 5-CH_3- THF'nin 2,8 saat sonraki maksimum plazma konsantrasyonu 226 ng / ml'dir. ASC ve indirgenmiş folatların (5-CH_3-THF ve 5-CHO-THF) i.m. ve i.v. uygulamaları arasında, plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum folinatın L-formu (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) aktif enantiomerdir. Parenteral uygulamadan sonra kalsiyum folinat, ana metabolik ürünü olan 5-

metiltetrahidrofolik asite (5-CH-THF) dönüşür.

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-formiltetrahidrofolat (CHO-THF) olarak atılır. i.v. dozun %83'ü 24 saatlik idrarda saptanabilir. i.v. dozun % 31'i 5-metiltetrahidrofolat 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
Enjeksiyonluk su,
Sodyum klorür

6.2 Geçimsizlikler
Kalsiyum folinatın enjektabl formu ile droperidolün, fluorourasilin, foskarnetin ve metotreksatın enjektabl formları arasında geçimsizlik bildirilmiştir.

Droperidol:
Droperidol 1.25 mg / 0.5 ml ile 5 mg / 0.5 ml kalsiyum folinatın 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-Fluorourasil:
1000 mg kalsiyum folinat ile 5000 mg 5-fluorourasil ve 40ml serum fizyolojik infüzyon pompasında, oda sıcaklığında, 48 saat stabildir. Diğer karışımlar ile ilgili bir sonuç yoktur buna rağmen enjeksiyon / infüzyon için CALCIUM FOLINATE DBL 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 Rafömrü
24 aydır.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler
Işıktan korunarak, orijinal kutusu içinde, 2-8 °C arasında saklanır.

Mikrobiyolojik açıdan 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
Tip I cam flakonda ve karton kutulardadır.
50 mg kalsiyum folinat içeren 5 ml'lik 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:
CALCIUM FOLINATE DBL 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.

CALCIUM FOLINATE DBL 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 CALCIUM FOLINATE DBL %5 glukoz veya % 0,9 sodyum klorür ile sulandırılabilir.

İNTRATEKAL OLARAK UYGULANMAMALIDIR.

7.RUHSAT SAHİBİ
ORNA İlaç, tekstil, Kimyevi Maddeler Sanayii ve Dış Ticaret Ltd.
Fatih Sultan Mehmet Caddesi Yayabeyi Sokak, No.9-4/5/6
Kavacık- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
26.08.1994-95/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 26.08.1994
Ruhsat yenileme tarihi: 26.08.2004

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ