

## Кратка характеристика на продукта

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Calciumfolinat "Ebewe" 10 mg/ml concentrate for solution for infusion.

Калциев фолинат "Ебеве" 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа активна съставка 12.71 mg калциев фолинат.5H<sub>2</sub>O, еквивалентни на 10 mg фолинова киселина.

Всяка ампула от 3 ml съдържа 30 mg/3 ml folic acid под формата на Calcium folinate.

Всяка ампула от 5 ml съдържа 50 mg/5 ml folic acid под формата на Calcium folinate.

Всяка ампула от 10 ml съдържа 100 mg/10 ml folic acid под формата на Calcium folinate.

За помощни вещества: виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до бледо-жълт разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1. Терапевтични показания

- За намаляване токсичността и противодействие на антагонисти на фолиевата киселина, като Methotrexate; за предпазване от прояви на интоксикации при предозиране с Methotrexate при възрастни и деца.

- В комбинация с 5-Fluorouracil за палиативно лечение на напреднал колоректален карцином.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Calcium folinate се прилага само интравенозно и интрамускулно. При интравенозно приложение, поради съдържанието на калций в разтвора, се препоръчват не повече от 160 mg от Calcium folinate за 1 минута.

При приготвяне на инфузионен разтвор, Calcium folinate може да се разрежда с 0.9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкоза. Виж също раздел 6.3. и 6.6.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000095
Разрешение №	II-17033 / 14. 07. 2011
Одобрение №	/



Calcium folinate при терапия с Methotrexate

Дозата и продължителността на употреба на Calcium folinate преди всичко зависи от дозата и начина на приложение на средни и високи дози Methotrexate, следователно схемата на дозиране на Calcium folinate ще се определя от протокола на Methotrexate.

Препоръките посочени по-долу, могат да послужат като илюстрация на схемите използвани при възрастни пациенти, пациенти в напреднала възраст и деца.

По правило, освобождаването на Calcium folinate трябва да се извършва посредством парентерално приложение при пациенти със синдром на малабсорбция или други гастроинтестинални смущения, при които чревната абсорбция е нарушена. Доза над 25-50 mg се препоръчва да се прилага парентерално, поради насищане на ентералната абсорбция с Calcium folinate.

Необходимост от възстановяване нивата на Calcium folinate възниква при прилагане на Methotrexate в дози, надвишаващи  $500 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност, но трябва да се вземе под внимание и прилагането на Methotrexate в дози от  $100\text{-}500 \text{ mg/m}^2$  телесна повърхност.

Дозата и продължителността на употреба на Calcium folinate преди всичко зависят от вида и дозата Methotrexate, от появата на симптоми на токсичност и от индивидуалната способност за екскрециране на Methotrexate. По правило, първата доза Calcium folinate  $15 \text{ mg}$  ( $6\text{-}12 \text{ mg/m}^2$ ) се прилага 12-14 часа (най-късно 24 часа) след започване инфузията с Methotrexate. Същата доза се прилага на всеки 6 часа за период от 72 часа. След прилагането на няколко парентерални дози, лечението може да продължи с пероралните форми на лекарствения продукт.

За намаляване токсичността на Methotrexate, освен прилагането на Calcium folinate, е необходимо да се осигурят мерки (поддържане на висока диуреза и алкализиране на урината) за бърза екскреция на Methotrexate. Необходимо е ежедневно мониториране на бъбречната функция чрез измерване на нивата на серумния креатинин.

Кръвните нива на Methotrexate трябва да се измерят 48 часа след инфузията. Ако кръвните нива на Methotrexate са по-високи от  $0.5 \mu\text{mol/l}$ , дозата Calcium folinate трябва да се адаптира според следната таблица:

Кръвни нива Methotrexate 48 часа след започване на инфузията с Methotrexate	Допълнително количество Calcium folinate трябва да се прилага на всеки 6 часа в продължение на 48 часа или до намаляване на нивата на Methotrexate по-ниски от $0.05 \mu\text{mol/l}$ :
$> 0.5 \mu\text{mol/l}$	$15 \text{ mg/m}^2$
$> 1.0 \mu\text{mol/l}$	$100 \text{ mg/m}^2$
$> 2.0 \mu\text{mol/l}$	$200 \text{ mg/m}^2$

Calcium folinate в комбинация с 5-Fluorouracil за палиативно лечение на напреднал колоректален карцином

Няма утвърдени препоръки по отношение на схемата и дозата на Calcium folinate в комбинация с 5-Fluorouracil. Поради това, препоръките за дозиране следващи по-долу, използвани при лечение на метастатичен колоректален карцином, при възрастни пациенти и пациенти в напреднала възраст са примерни. Няма данни за използването на тези комбинации при деца.

*Схема веднъж на две седмици:* Calcium folinate 200 mg/m<sup>2</sup> посредством интравенозна инфузия в продължение на 2 часа, последвана от болус 400 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil и 22-часова инфузия на 5-Fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) в продължение на 2 последователни дни, на всеки две седмици, на 1 и 2 ден (от 7-ния период).

*Схема веднъж седмично:* Calcium folinate 20 mg/m<sup>2</sup> посредством болусна интравенозна инжекция или от 200 до 500 mg/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия за период от 2 часа плюс 500 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil като интравенозна болусна инжекция по-средата, или в края на инфузията с Calcium folinate.

*Схема веднъж месечно:* Calcium folinate 20mg/m<sup>2</sup> посредством болусна интравенозна инжекция или от 200 до 500 mg/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия за период от 2 часа, незабавно последвана от 425 или 370 mg/m<sup>2</sup> 5-Fluorouracil като интравенозна болусна инжекция в продължение на 5 последователни дни.

При комбинирана терапия с 5-Fluorouracil е възможна промяна на дозата на 5-Fluorouracil и интервала на лечение, според общото състояние на пациента, клиничния отговор и дозолимитираната токсичност, определена в продуктовата характеристика на 5-Fluorouracil. Не се изисква промяна на дозата Calcium folinate.

#### 4.3. Противопоказания

- Данни за свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарствения продукт.
- Пернициозна анемия и други видове анемии, дължащи се на дефицит на Витамин В<sub>12</sub>.
- За използване на Calcium folinate с Methotrexate или 5-Fluorouracil по време на бременност, виж раздел 4.6. "Бременност и кърмене", както също кратката характеристика на Methotrexate и 5-Fluorouracil.

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

**Calcium folinate трябва да се прилага само интрамускулно или интравенозно. Calcium folinate не трябва да се прилага интратекално!**

Прилагането на folic acid интратекално, след предозиране с Methotrexate, може да доведе до фатален изход.



### Общи:

Calcium folinate трябва да се прилага с Methotrexate или 5-Fluorouracil само под контрол на лекар-специалист, с опит по отношение употребата на химиотерапевтици.

Лечението с Calcium folinate може да маскира признаци на пернициозна анемия и други видове анемии, дължащи се на дефицит на Витамин В<sub>12</sub>. Приложението на Calcium folinate може да доведе до хематологична ремисия, при продължаваща прогресия на неврологичните прояви.

Голям брой цитостатични лекарствени продукти, директни или индиректни инхибитори на синтеза на ДНК, водят до макроцитоза (Hydroxycarbamide, Cytarabine, Mecaptopurine, Thioguanine). Макроцитоза не трябва да се лекува с фолинова киселина.

Calcium folinate може да намали ефекта на антиепилептичните лекарствени продукти: Phenobarbital, Phenytoine, Primidone и Succinimides, като съществува опасност от повишаване честотата на пристъпите при епилептици, поради намаляване на плазмените концентрации на антиепилептичните лекарствени продукти. Препоръчва се клинично мониториране, при възможност мониториране на плазмените концентрации и ако е необходимо, адаптиране на дозата на антиепилептичните лекарствени продукти по време на и след преустановяване приложението на Calcium folinate (виж също раздел 4.5. "Лекарствени и други взаимодействия").

### Calcium folinate / 5-Fluorouracil

Calcium folinate може да усилва токсичността на 5-Fluorouracil, особено при пациенти в напреднала възраст. Най-често наблюдаваните прояви са левкопения, мукозит, стоматит и/или диария, която може да бъде дозалимитирана. При използване на Calcium folinate в комбинация с 5-Fluorouracil, дозата 5-Fluorouracil трябва да се намали в много по-голяма степен в случаи на токсичност, отколкото когато 5-Fluorouracil се използва самостоятелно.

Комбинирано лечение 5-Fluorouracil/Calcium folinate не трябва да се започва или поддържа при пациенти със симптоми на гастроинтестинална токсичност (независимо от тежестта ѝ), докато тези симптоми не изчезнат напълно.

При поява на диария, която може да е белег за гастроинтестинална токсичност, пациентите трябва да бъдат следени внимателно до пълното изчезване на симптомите, поради опасност от бързо клинично влошаване и фатален изход. В случаи на диария и/или стоматит, е препоръчително намаляване дозата на 5-Fluorouracil до пълно изчезване на симптомите. Особено внимание да се обърне на пациенти в тежко общо състояние.



Calciumfolinat "Ebewe" 10 mg/ml

При пациенти в напреднала възраст и такива, при които е проведена лъчелечение, се препоръчва лечението да започне с намалена доза 5-Fluorouracil.

При комбинирано лечение 5-Fluorouracil/Calcium folinate е необходимо мониториране на нивата на калций и в случай на понижение на последните, да се набавят необходимите количества.

#### Calcium folinate / Methotrexate

За подробности относно намаляване токсичните ефекти на Methotrexate, виж SPC на лекарствените продукти съдържащи Methotrexate.

Calcium folinate не оказва въздействие върху не-хематологична токсичност на Methotrexate като нефротоксичността, която е резултат от преципитация на Methotrexate и/или неговите метаболити в бъбреците. При пациенти със забавено елиминиране на Methotrexate, е възможно развитие на обратима бъбречна недостатъчност и всички други токсичности, които се свързват с Methotrexate (виж SPC на Methotrexate). Наличието на съществуваща или Methotrexate индуцирана бъбречна недостатъчност, потенциално се свързва със забавена екскреция на лекарствения продукт, и това може да наложи повишаване на дозата или по-продължително приемане на Calcium folinate.

Да се избягва прекомерно увеличаване на дозите Calcium folinate, поради възможност за намаляване на антитуморната активност на Methotrexate, особено при тумори в централната нервна система.

Резистентност към Methotrexate, като резултат от намален мембранен транспорт предполага също резистентност към Calcium folinate, тъй като двата лекарствени продукта използват една и съща транспортна система.

Инцидентно предозиране с антагонисти на фолиевата киселина, какъвто е Methotrexate, трябва да бъде третирано като спешен случай. С увеличаване на интервала между приемането на Methotrexate и Calcium folinate, ефективността на Calcium folinate в противодействието на токсичността/интоксикацията намалява.

Преди започване на лечението с високи дози Methotrexate е необходимо проследяване на креатининовия клирънс. Същото се отнася и за случаите, когато серумните концентрации на креатинина са нарастнали с 50% или повече. Серумните концентрации на Methotrexate трябва да бъдат измервани на всеки 12-24 часа след прилагането на високи дози Methotrexate, с оглед определяне дозата и продължителността на лечение с Calcium folinate. Препоръчва се мониторирането да продължава докато концентрациите спаднат под  $5 \times 10^{-8} \text{M}$ , с цел откриване на прогресиращо нарушение на бъбречната функция и евентуално преопределяне токсичността на Methotrexate.

Необходимо е определяне на pH на урината преди прилагане на всяка висока доза Methotrexate и приблизително на всеки 6 часа по време на цялата интензивна протективна терапия, докато серумните концентрации спаднат под  $5$



$\times 10^{-8}M$ . Стойностите на рН на урината трябва да бъдат над 7.0 и по този начин се предотвратява и намалява риска от метотрексатна нефропатия и остра бъбречна недостатъчност, поради преципитация на Methotrexate или неговите метаболити в тубулите на бъбреците.

Пациенти, при които се провежда лечението, трябва да бъдат внимателно проследявани в случаите, когато приемат други лекарствени продукти, които могат да взаимодействат с Methotrexate, за да може незабавно да се открият и преценят евентуалните токсични ефекти и нежелани лекарствени реакции.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

При едновременно прилагане на Calcium folinate с антагонист на фолиевата киселина (напр. ко-тримоксазол, пириметемин), ефективността на последния е възможно или да бъде намалена, или напълно да бъде неутрализирана.

Calcium folinate може да намали ефекта на антиепилептичните средства: Phenobarbital, Primidone, Phenytoine и Succinimides и да повиши честота на приетъните.

При комбинирано лечение с Calcium folinate и 5-Fluorouracil, се наблюдава повишение на ефективността и токсичността на 5-Fluorouracil (виж също раздел 4.4. и 4.8.).

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Не са проведени достатъчни и добре контролирани клинични проучвания при бременни и кърмачки. Няма данни, че фолиновата киселина има вредно въздействие при бременни.

Употребата на Methotrexate по време на бременност трябва да се осъществява при стриктни показания и само в случай, че евентуалните благоприятни ефекти превишават потенциалния риск от лечението.

Няма ограничения по отношение на използването на Calcium folinate при използване на Methotrexate или други на антагонисти на фолиевата киселина по време на бременност или кърмене.

5-Fluorouracil е абсолютно противопоказан по време на бременност и кърмене, което се отнася и за комбинираното лечение Calcium folinate и 5-Fluorouracil.

Виж SPC на лекарствени препарати, съдържащи Methotrexate, други антагонисти на фолиевата киселина и 5-Fluorouracil.

#### Кърмене

Не е установено дали Calcium folinate преминава в майчиното мляко. Calcium folinate може да се използва по време на кърмене при стриктни терапевтични показания.



#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са установени противопоказания.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

*При двете терапевтични показания.*

##### Имулна система

Много рядко (<0,01%) се наблюдават алергични реакции, включително анафилактични реакции и уртикария.

##### Психични нарушения

Нарушения на съня, възбуда и депресия могат да настъпят рядко (0,01 – 0,1%), най-често след прилагане на високи дози.

##### Гастроинтестинални смущения

Гастроинтестинални смущения могат да настъпят рядко (0,01 – 0,1%), най-често след прилагане на високи дози.

##### Неврологични смущения

Било е съобщено, в редки случаи (0,01 – 0,1%), за повишаване честотата на пристъпите при епилептици. Виж също раздел 4.5.

##### Общи

Петнично (0,1-1%): треска след прилагане на Calcium folinate като инжекционен разтвор.

##### При комбинирана терапия с 5-fluorouracil

Схема веднъж месечно:

*Гастроинтестинални нарушения:* много често (>10%) гадене и повръщане.

*Общи:* много често (>10%) тежък мукозит.

Не се наблюдава усилване на други предизвикани от 5-Fluorouracil токсичности (напр. невротоксичност).

Схема веднъж седмично:



Calciumfolinat "Ebewe" 10 mg/ml

*Гастроинтестинални нарушения:* много често (>10%) тежка диария и дехидратация, водещи до хоспитализация с цел лечение, а в някои случаи и с фатален изход.

#### 4.9. Предозиране

Не е наблюдавано.

В случаи на предозиране, Calcium folinate е възможно да неутрализира химиотерапевтичния ефект на антагонисти на фолиевата киселина.

В случай на предозиране при комбинирано лечение Calcium folinate/5-Fluorouracil, да се следват инструкциите за предозиране с 5-Fluorouracil.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

**ATC-Code: V03A F03**

Calcium folinate е калциева сол на 5-formyltetrahydrofolic acid, която киселина е активният метаболит на фолиновата киселина и жизнено важен коензим за синтеза на нуклеиновите киселини.

Calcium folinate се използва за намаляване на токсичността и противодействие на антагонисти на фолиевата киселина, като Methotrexate. Calcium folinate и антагонистите на фолиевата киселина поделят един и същ клетъчен мембранен преносител и конкурентен транспорт в клетките. Calcium folinate предпазва клетките от ефектите на антагонистите на фолиевата киселина чрез насищане на редуцирано фолатно депо. Calcium folinate служи като нередуциран източник на Н4-фолат и може да премине през блокажа на фолатните антагонисти, и да послужи като източник за различните коензимни форми на фолиевата киселина.

Calcium folinate често се използва в биохимическата модулация на флуоропиридин (5-Fluorouracil), с цел усилване на цитотоксичната активност на 5-Fluorouracil. 5-Fluorouracil блокира тимидилатсинтезата, ключов ензим участващ в биосинтезата на пиримидини, като по този начин се инхибира синтеза на ДНК. Calcium folinate усилва блокирането на тимидилатсинтезата, чрез повишаване на вътреклетъчното съдържание на фолинова киселина, като по този начин стабилизира 5-флуороурацил-тимидилатсинтезния комплекс и повишава активността.

Calcium folinate може да се прилага венозно за предотвратяване и лечение на недостиг на фолати в случаите, когато този недостиг не може да бъде предотвратен или коригиран чрез орално прилагане на фолиева киселина.

#### 5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция



Calciumfolinat "Ebewe" 10 mg/ml

След интрамускулно приложение на воден разтвор, наличността в организма е подобна на тази при интравенозно приложение. Обаче се достигат по-ниски пикови серумни нива ( $C_{max}$ ).

### Метаболизъм

Calcium folinate представлява рацемична смес, като L-формата (L-formyl-tetrahydrofolate, L-5-formyl-THF) е активния енантиомер.

Основният метаболит на фолиновата киселина е 5-methyl-tetrahydrofolic acid (5-methyl-THF), която преимуществено се образува в черния дроб и интестиналната лигавица.

### Разпределение

Обемът на разпределение на фолиновата киселина не е известен. Пикови серумни нива на изходната субстанция (D/L-formyl-tetrahydrofolic acid, folinic acid) се достигат 10 минути след интравенозно приложение.

AUC за L-5-formyl-THF и 5-methyl-THF са съответно  $28.4 \pm 3.5$  mg.min/l и  $129 \pm 11$  mg.min/l след прилагане на доза от 25 mg. Неактивният D-изомер е в по-висока концентрация от L-5-formyl-tetrahydrofolate.

### Елиминиране

Времето на полуелиминиране е 32-35 min. за активната L-форма и съответно 352-485 min. за неактивната D-форма.

Времето на полуживот на активните метаболити е около 6 часа (след интравенозно и мускулно приложение).

Екскреция: 80-90% с урината (5- и 10-formyl-tetrahydrofolates, като неактивни метаболити), 5-8% чрез фекалите.

## **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Няма предклинични данни, считани важни за клиничната безопасност, извън данните включени в другите раздели на настоящата кратка характеристика.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Съсърък на помощните вещества**

Натриев хлорид, натриев хидроксид, хлороводородна киселина (разредена), вода за инжекции.

### **6.2. Несъвместимости**

Описани на случай на несъвместимости между инжекционни форми на Calcium folinate и инжекционни форми на Droperidol, Foscarnet и Methotrexate.



Calciumfolinat "Ebewe" 10 mg/ml

### Droperidol

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml с Calcium folinate 5 mg/0,5 ml: наблюдава се незабавна преципитация при директно смесване в една спринцовка за 5 минути при 25°C, последвано от 8 минути центрофугиране.

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml с Calcium folinate 5 mg/0,5 ml: наблюдава се преципитация, когато лекарствените средства са били инжектирани последователно в Y-място, без прочистване на Y-място на ръката между двете инжекции.

### 5-Fluorouracil

Смес от 1000 mg Калциев фолинат "Ебеве" (100 ml Calciumfolinat 10 mg/ml) с 5000 mg 5-Флуороурацил "Ебеве" (100 ml при 50 mg/ml) и 40 ml солев физиологичен разтвор в инфузионна помпа е стабилен на стайна температура за 48 часа. Няма данни за други смеси и следователно Калциев фолинат "Ебеве" не трябва да се смесва с други разтвори, включително с Oxaliplatin или Irinotecan.

### Foscarnet

Описани са случаи на образуване на мътен жълтеникав разтвор при смесване на Foscarnet 24 mg/ml с Calcium folinate 20 mg/ml.

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца.

Разтворите на Калциев фолинат "Ебеве" с 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид са доказано стабилни за 24 часа при стайна температура.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не е използван незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник при 2-8°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да се пази от светлина.

Разтворите на Калциев фолинат "Ебеве" с 5% глюкоза или 0,9% натриев хлорид са доказано стабилни за 24 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. В случай, че лекарственият продукт не е използван незабавно, ползвателят е отговорен за времето и условията на съхранението му преди употребата, които нормално не

Calciumfolinat "Ebewe" 10 mg/ml

трябва да превишават 24 часа, при температура между 2-8°C, освен в случай, че разтварянето/разреждането е осъществено в контролирани и валидирани асептични условия.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Кехлибарени флакони/ампули от стъкло I хидролитичен клас, в картонена кутия.

Флаконите са затворени с гумени запушалки с алуминиева гофрирана капачка.

5 ампули съдържат 3 ml еквивалентни на 30 mg folinic acid.

5 ампули съдържат 5 ml еквивалентни на 50 mg folinic acid.

5 ампули съдържат 10 ml еквивалентни на 100 mg folinic acid.

#### **6.6. Указания за употреба**

Ампули/Флакони

Преди да се приложи, Calcium folinate трябва да бъде проучен визуално. Calcium folinate инфузионен разтвор трябва да бъде бистър, жълтеникав разтвор без наличие на частици. Разтвори с мътен цвят или с наличие на частици трябва да бъдат изхвърлени. За еднократна употреба. Останалите количества от разтвора, които не са използвани, трябва да бъдат унищожени в съответствие със съществуващите наредби.

### **7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unteraach  
Австрия

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20000095

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО/ПОДНОВЕНОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

### **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) РЕВИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

