

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Calciumfolinat "Ebewe" capsules 15 mg x 20.  
Калциев фолинат "Ебеве" капсули 15 mg x 20.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАЗЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12728/3-04-2006	
699/31.01.06	<i>Мелс.</i>

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 капсула съдържа лекарствено вещество 19,06 mg калциев фолинат x 5H<sub>2</sub>O, съответстващо на 15 mg фолинова киселина.

За помощни вещества: виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди желатинови капсули.

### 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 предозирание 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

Дози над 50 mg се препоръчва да се прилагат парентерално. По-високи дози не водят до по-високи нива в кръвта поради насищане на ентералната абсорбция с Calcium folinate.

По правило, освобождаването на Calcium folinate трябва да се извършва посредством парентерално приложение при пациенти със синдроми на малабсорбция или други стомашно-чревни смущения (повръщане, диария, субилеус и т.н.), при които чревната абсорбция е нарушена. Броят и цикличността на приложение е по преценка на лекуващия лекар.

#### 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 дозирание 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. Дози над 25-50 mg се препоръчва да се прилагат 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 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, но трябва да се вземе под внимание и прилагането на Methotrexate в дози от 100-500 mg/m<sup>2</sup> 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 екскретиране на Methotrexate. По правило, първата доза Calcium folinate 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>) 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 алкализирание 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 µmol/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 0.05µmol/l:
> 0.5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
> 1.0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
> 2.0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

### **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.

#### **Антидот при антагонисти на фолиевата киселина**

##### **Pyrimethamine токсичност**

В случай на прилагане на високи дози Pyrimethamine или при продължително лечение с ниски дози Pyrimethamine, Calcium folinate трябва да се прилага едновременно в дози от 5 до 50 mg/дневно на база периферни кръвни стойности.

#### **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 КХП 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 folinic 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 химиотерапевтични лекарствени продукти.

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 цитотоксични лекарствени продукти, директни или индиректни инхибитори на синтеза на ДНК, водят до макроцитоза (Hydroxycarbamide, Cytarabine, Mercaptopurine, 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 дозолимитирана. 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 се препоръчва намаляване дозата на 5-Fluorouracil до пълно изчезване на симптомите. Особено внимание да се обърне на пациенти в тежко общо състояние.

При пациенти в напреднала възраст и такива, при които е проведено лъчелечение, се препоръчва лечението да започне с намалена дозата на 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 КХП на лекарствени 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 КХП 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 антигуморната 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 рН 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  $5 \times 10^{-8} \text{M}$ . 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.

Този лекарствен продукт съдържа Lactose monohydrate 23,00 mg/капсула. Неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При едновременно приложение 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 пристъпите (възможно е да се наблюдава намаление на плазмените нива на ензимния индуктор на антиепилептичните лекарствени продукти, тъй като чернодробният метаболизъм се усилва, когато Calcium folinate е един от ко-факторите)

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 за плода.

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 комбинирано лечение Calcium folinate и 5-Fluorouracil.

Виж КХП на лекарствени продукти, 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**

Няма данни, че Calcium folinate влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

*При двете терапевтични показания.*

#### **Имунна система**

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

#### **Психични нарушения**

Нарушения на съня, възбуда, безсъние 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**

Нетипично (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

*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

АТС: 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 N4-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 тимидилатсинтетазата, ключов ензим участващ в биосинтезата на пиримидини, като по този начин се инхибира синтезата на ДНК. Calcium folinate усилва блокирането на тимидилатсинтетазата, чрез повишаване на вътреклетъчното съдържание на фолинова киселина, като по този начин стабилизира 5-флуороурацил-тимидилатсинтетазния 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.





Calcium folinate венозно е показан също за лечение на мегалобластна анемия вследствие недостиг на фолиева киселина, тогава когато пероралното приложение не е възможно.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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-формилтетрахидрофолат (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, folic 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

Време на полуживот 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 фекалиите.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

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



Calciumfolinat "Ebewe" capsules

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Lactose monohydrate, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, croscarmellose sodium, gelatine, water purified, E 171, E 172, E 132.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

36 месеца.

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

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка. Да се пази от светлина.

### **6.5. Данни за опаковката**

Опаковка от полипропилен с 20 капсули.

### **6.6. Указания за употреба**

Няма специални указания.

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

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Austria

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20000161/05.06.2000

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

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

Февруари 2005.

