

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAFOLİNE 50 mg/5 ml IM/IV Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml enjeksiyonluk çözelti, 10 mg folinik aside eşdeğer 12.5 mg kalsiyum folinat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür.....8.50 mg/ml

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk / infüzyonluk çözelti içeren flakon
Berrak ve sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yüksek doz ($>100 \text{ mg/m}^2$) metotreksat, trimetoprim, primetamin gibi folik asit antagonistlerinin akut toksik etkilerinin nötralizasyonu; kolorektal kanser tedavisinde 5-fluorourasil ile birlikte kullanıldığında sitotoksitenin azaltılması için ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin tedavisinde folik asitin oral yolla yerine koyulamadığı durumlarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Metotreksat tedavisinde kalsiyum folinat uygulaması:

Kalsiyum folinat uygulaması doz rejimi metotreksatın yüksek ya da orta dozda uygulanmasına ve pozolojisine bağlı olduğu için metotreksat protokolü, kalsiyum folinat uygulaması doz rejimini belirleyecektir. Bu nedenle en iyi yöntem CAFOLİNE'in 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. $25\text{-}50 \text{ mg/m}^2$ üzerindeki dozlar CAFOLİNE'in doyurulabilir enteral absorpsiyonu nedeniyle parenteral verilmelidir.

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

CAFOLİNE'in kullanımının dozaj ve süresi metotreksatın dozaj ve tipine ve/veya toksisite semptomlarının ortaya çıkmasına ve metotreksatın bireysel atılım kapasitesine bağlıdır.

Kural olarak ilk CAFOLİNE 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.

CAFOLİNE 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 CAFOLİNE dozu aşağıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır.

Metotreksat uygulamasının başlamasından 48 saat sonra kandaki rezidüel metotreksat düzeyi	Metotreksat dozu 0.05 µmol / L'nin altına düşüncüye kadar ya da 48 saat boyunca her 6 saatte bir uygulanacak ilave CAFOLİNE 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/m² dozda 5-10 dakikalık infüzyonlarla günde toplam 80 mg/m², ya da oral yolla 4 kez 20 mg/m² dozda eşit aralıklarla uygulanır. Kalsiyum folinatın, günlük dozları trimetreksatın hematolojik toksisitesine bağlı olarak ayarlanmalıdır.

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

Trimetoprim toksisitesi:

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

Primetamin toksisitesi:

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

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

Haftalık rejim: CAFOLİNE, 20 mg/m² i.v. bolus enjeksiyonla veya 200- 500 mg/m² i.v. infüzyonla 2 saatten daha uzun sürede uygulanır. CAFOLİNE, infüzyonun ortasında ve sonunda 500 mg/m² 5-FU i.v. bolus enjeksiyon ile şeklinde uygulanır.

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

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

Tekrarlanan kürlerin sayısı klinisyenin takdirine bağlıdır.

İyatrojenik megaloblastik anemide:

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

Uygulama şekli:

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Yeterli bilgi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

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

Çocuklar ve adölesanlarda uygulamaya ilişkin veriler yetersizdir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- CAFOLINE ya da ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Pernisiyöz anemi veya B₁₂ vitamini eksikliğine bağlı diğer anemilerde kullanılmamalıdır. Her ne kadar hematolojik belirtilerde gerileme olsa da, nörolojik belirtiler progresif kalabilir.

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 birçok sitotoksik ilaç makrositozise neden olur (hidroksikarbamid, sitarabin, merkaptopürin, tiyoguanin). Bu tür makrositozlar kalsiyum folinat ile tedavi edilmemelidir.

CAFOLİNE ile tedavi sırasında hasta hamile kalmamalıdır. Hastalar kontraseptif yöntem kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer, bunlara rağmen hamilelik gerçekleşirse, mutlaka katı bir risk-yarar analizi yapılmalıdır.

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

CAFOLİNE / 5-fluorourasil kombinasyonu:

CAFOLİNE; özellikle yaşlılarda ya da fiziksel performansı düşük hastalarda 5-fluorourasilin toksisite riskini artırabilir. En yaygın belirtiler doz kısıtlayıcı olabilen lökopeni, mukozit, stomatit ve/veya 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 / CAFOLİNE 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-fluorourasil ile başlanması önerilir.

Kalsiyum folinat, aynı intravenöz enjeksiyon veya infüzyonda 5-fluorourasil ile karıştırılmamalıdır.

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

CAFOLİNE / 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. Metotreksat eliminasyonu erken dönemde gecikmiş olan hastalar, geri dönüşlü böbrek yetmezliği ve metotreksat ile ilişkili olan tüm toksisitelerin (Bkz. Metotreksat Kısa Ürün Bilgisi) gelişmesine eğilimi yüksek olan hastalardır. Daha önceden var olan veya metotreksatın indüklediği renal yetmezlik, metotreksatın atılımının gecikmesine yol açabilir ve daha yüksek dozda veya daha uzun süre kalsiyum folinat verilmesini gerektirebilir.

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

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

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

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

CAFOLİNE'in içeriğinde sodyum klorür bulunur. Bu tıbbi ürün her dozunda 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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarla ilgili etkileşim çalışmaları bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CAFOLİNE'in doğum kontrol yöntemleri üzerine bir etkisi bulunduğu dair veri bulunmamaktadır.

Hastalar CAFOLİNE tedavisi sırasında uygun bir kontraseptif yöntem kullanmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

CAFOLİNE'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

CAFOLİNE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamilelik döneminde metotreksat sadece kesin endikasyonda, annede oluşturacağı faydalar fetusta oluşabilecek olası zararlı etkilerden daha ağır bastığı hallerde reçete edilmelidir. 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 durum 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. CAFOLİNE terapötik endikasyonlara göre gerekli olduğu düşünüldüğünde emzirme sırasında uygulanabilir.

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 ($\geq 1/10$); 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).

Tüm terapötik endikasyonlar

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar ve ürtiker dahil olmak üzere alerjik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Yüksek dozlardan sonra uykusuzluk, huzursuzluk, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

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

Kalsiyum folinatın yüksek dozlarından sonra epilepsisi olmayan kişilerde bile nöbetler raporlanmıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Yüksek dozlardan sonra gastrointestinal bozukluklar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş

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

Bunlara ek olarak, lökositopeni ve trombositopeni gibi hematolojik istenmeyen etkiler de meydana gelebilir. Bu gibi istenmeyen etkiler doza bağlı olup sitotoksik ilaç dozunun azaltılmasıyla görülme sıklıkları genellikle azalabilir. Bu istenmeyen etkiler, hematolojik değerlerin (lökosit, trombosit, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ gibi serum elektrolitleri ve kreatinin değerleri) yakından takip edilmesiyle kontrol altında tutulabilir.

5-fluorourasil ile kombinasyon tedavisi

Genel olarak, güvenlik profili, 5-fluorourasilin indüklediği toksisitelerin artışı nedeniyle uygulanan 5-fluorourasil dozaj rejimine bağlıdır. 5-fluorourasil ile kombinasyon tedavisinde istenmeyen ek etkiler şu şekildedir:

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Hiperamonyemi

Hepato-bilier hastalıkları

Çok yaygın: Kemik iliği yetmezliği, ölümcül sonucu olan vakalar dahil.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Palmar-plantar eritrodisestezi (el-ayak sendromu)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Mukozit (stomatit ve şelit, farenjit, özofajit, proktit dahil); mukozit nedeniyle bazı ölümler meydana gelmiştir.

Aylık tedavi:

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma ve bulantı

5-fluorourasilin indüklediği diğer toksisitelere (nörotoksisite gibi) artış gözlenmemiştir.

Haftalık tedavi:

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Toksisite derecesi yüksek olan diyare ve dehidratasyon halleri, hastaneye yatarak tedaviyi gerektirebilir ve ölümlerle sonlanabilir.

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 CAFOLİNE 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: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifiyanlar
ATC kodu: V03AF03

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

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

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

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

Kalsiyum folinat, ayrıca 5-FU'nun biyokimyasal modülasyonunda onun sitotoksik aktivitesini artırmak için kullanılır. 5-FU, pirimidin biyosentezine katılan anahtar enzim olan timidilat sentazı (TS) inhibe ederek etkisini gösterir. Kalsiyum folinat ise, intrasellüler folat havuzunu artırarak, 5-FU-TS kompleksini stabilize etmek ve aktivitesini güçlendirmek yoluyla 5-FU'nun TS inhibisyonu etkisini artırır.

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

durumlarda kullanılır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sulu çözeltinin intramüsküler 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) doruk plazma seviyelerine i.v. uygulamadan 10 dakika sonra ulaşılır.

25 mg'lık bir dozun ardından L-5-formil-THF ve 5-metil-THF için eğri altındaki alan (EAA) sırasıyla $28,4 \pm 3,5$ mg.dakika/l ve 129 ± 112 mg.dakika/l'dir. İnaktif D-izomeri, L-5-formil-tetrahidrofolata göre daha yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur.

Biyotransformasyon:

Kalsiyum folinat rasemik bir karışım olup L-formu (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) aktif enantiomerdir.

Folinik asidin majör metabolik ürünü, esas olarak karaciğer ve intestinal mukozada oluşan 5-metil-tetrahidrofolik asittir (5-metil-THF).

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).

Eliminasyon, idrarla %80-90 (5- ve 10-formil-tetrahidrofolat, inaktif metabolitler) ve dışkı ile %5-8'dir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

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 2.5 mg/0.5 mL 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, oksaliplatin veya irinotekan gibi diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Foskarnet:

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

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

Tek bir kullanım içindir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arasında (buzdolabında) orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

%5 Dekstroz ve %0.9 Sodyum klorür çözeltileri içinde 2-8°C'de 24 saat süresince fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik olarak stabildir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa saklama zamanı ve kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve 2-8 °C'de 24 saatten uzun saklanmamalıdır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

CAFOLİNE, 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.

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

Tel: 0 282 655 55 05

Faks: 0 282 655 55 32

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