

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Calciumfolinat Ebewe 15 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 15 mg folinske kisline v obliki 19,06 mg kalcijevega folinata pentahidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 21,85 mg laktoze in 3,74 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Zeleno-bele trde želatinaste kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zaščito s kalcijevim folinatom (kalcijfolinatna zaščita) med zdravljenjem s srednjimi in velikimi odmerki metotreksata.

Zdravljenje kolorektalnega malignoma z metastazami, v kombinaciji s fluorouracilom.

Za preprečevanje zavore hematopoze pri zdravljenju toksoplazmoze s sulfadiazinom ali pirimetaminom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zaščito s kalcijevim folinatom lahko izvajate parenteralno (v obliki intramuskularne ali intravenske injekcije ali intravenske infuzije) ali peroralno. Ker je enteralna absorpcija kalcijevega folinata običajno skoraj popolna, njegovi peroralni odmerki ustrezajo parenteralni uporabi.

Prednost peroralne uporabe je, da se učinkovina v črevesju pretvori v fiziološko obliko za skladiščenje.

Pri bolnikih s sindromom malabsorpcije ali z drugimi gastrointestinalnimi motnjami (bruhanje, driska, subileus idr.), pri katerih absorpcija po enteralni uporabi ni zagotovljena, morate zaščito s kalcijevim folinatom načeloma izvajati parenteralno.

Parenteralna uporaba se izvaja z intramuskularnimi ali intravenskimi injekcijami ali v obliki intravenske infuzije zdravila Calciumfolinat Ebewe 10 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje. Za pripravo infuzije lahko zdravilo redčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml. Pripravljeni infuziji morate uporabiti takoj.

Lokalno zdravljenje ulkusov v ustih:

Ulkuse v ustih, ki nastanejo kot posledica uporabe metotreksata, lahko zdravite z izpiranjem ust z raztopino iz ampul. Pri tem se mora bolnik truditi, da bo raztopino kolikor je mogoče dolgo zadržal v

ustih. Raztopine naj ne bi pogoltnil, če pa se to zgodi, načeloma ni nevarnosti, čeprav lahko raztopina povzroči želodčne težave.

a) Kot antidot pri zdravljenju neželenih učinkov pri konvencionalni terapiji z metotreksatom (ulceracije ustne, želodčne in črevesne sluznice):

Ob nastopu toksičnih pojavov morate uporabljenemu odmerku metotreksata čim prej dodati npr. 7,5 do 15 mg kalcijevega folinata peroralno. Pri motnjah gastrointestinalnega trakta morate preiti na parenteralno dajanje.

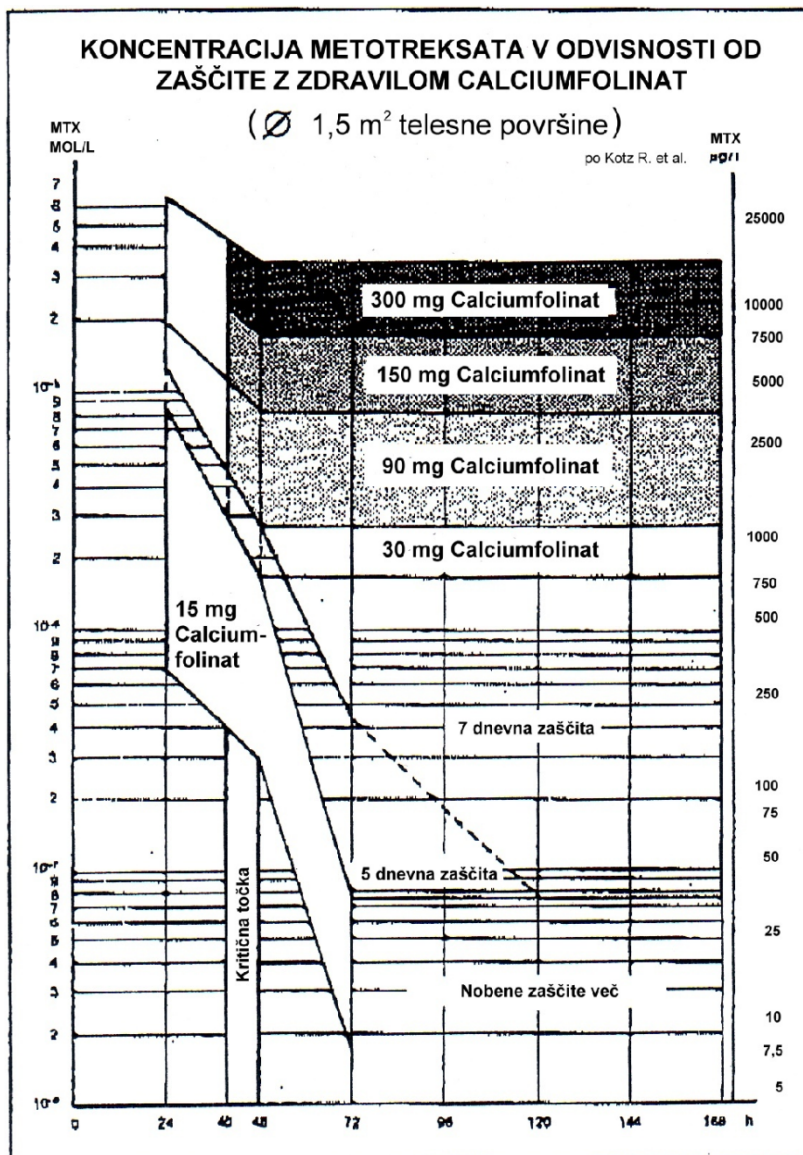
b) Zaščita s kalcijevim folinatom pri terapiji s srednjimi in velikimi odmerki metotreksata:

Zaščita s folinsko kislino je potrebna, kadar se daje metotreksat v odmerkih, ki presegajo 500 mg/m^2 telesne površine, morate pa jo upoštevati tudi pri odmerkih od 100 mg do 500 mg/m^2 telesne površine.

Ker je toleranca na antagonist folne kisline odvisna od različnih dejavnikov, ni strogih smernic za odmerjanje kalcijevega folinata v odvisnosti od odmerka metotreksata.

Odmerjanje in trajanje uporabe zdravila Calciumfolinat Ebewe je predvsem odvisno od vrste in odmerjanja metotreksata oz. od pojava simptomov toksičnosti zdravila. Običajno se daje zdravilo Calciumfolinat Ebewe v odmerku od 6 do 12 mg/m^2 in ga je treba dati v 12 urah, najkasneje pa v 24 urah po pričetku infundiranja metotreksata. Enak odmerek se daje bolniku na vsakih 6 ur v naslednjih 72 urah. Pri pojavu okrepljenih neželenih učinkov je potrebna intenzivnejša in podaljšana terapija. Po večkratnih parenteralnih odmerkih se lahko preide na peroralno zdravljenje.

Spodnji diagram prikazuje odvisnost trenutne koncentracije metotreksata od načrtovane zaščite s kalcijevim folinatom.



Razlaga diagrama:

Ordinata: serumska koncentracija metotreksata (levo: mol/l, desno: µg/l).

Abscisa: ure po koncu infuzije

Pri običajni krivulji koncentracij metotreksata – v diagramu polje “15 mg kalcijevega folinata” – izvajajte zaščito s kalcijevim folinatom z odmerkom 15 mg zdravila Calciumfolinat Ebewe (pri povprečni velikosti telesne površine 1,5 m²) na vsakih 6 ur v času 72 ur. Če leži serumsko koncentracija metotreksata v območju polj “15 mg kalcijevega folinata” in “30 mg kalcijevega folinata” v diagramu, podaljšajte zaščito s kalcijevim folinatom za 5 do 7 dni. Od vrednosti, ki so v območju polja “30 mg kalcijevega folinata” in višje, dajte kalcijev folinat v 3-urnih razmikih 7 dni v predpisanem odmerku (30 mg, 90 mg, 150 mg ali 300 mg). Pri padcu serumsko koncentracije metotreksata lahko odmerek kalcijevega folinata ustrezno zmanjšate, pod ravniyo “30 g kalcijevega folinata” v diagramu pa ga lahko dajete na 6 ur peroralno.

c) Zdravljenje pomanjkanja folne kisline:

5 do 15 mg folinske kisline na dan

d) Kombinirana terapija s fluorouracilom:

Običajno odmerjanje kalcijevega folinata je od 60 mg/m² na dan do 500 mg/m² na dan. 200 mg/m² na dan se ponavadi injicira v obliki intravenskega bolusa, 500 mg/m² na dan pa infundira v času 15 do 120 minut.

e) Odmerjanje pri terapiji toksoplazmoze s sulfadiazinom oz. pirimetaminom:

Odrasli: 15 mg (ena trda kapsula zdravila Calciumfolinat Ebewe) na dan med terapijo.

Način uporabe

Zdravilo naj bolnik zaužije z malo tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Perniciozna anemija in druge megaloblastne anemije (ker poteka le hematološka remisija) ter druge anemije, ki so posledica pomanjkanja vitamina B₁₂.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obvezno je natančno znanje tega posebnega področja antineoplastične kemoterapije in pripomočkov, ki so potrebni za izvajanje nadzora bolnika ter varnostnih ukrepov.

Uporaba folne kisline ali kalcijevega folinata pri makrocitnih anemijah, ki so posledica pomanjkanja vitamina B₁₂ (npr. perniciozna anemija), lahko vodi do hematološke remisije ob istočasnem napredovanju ali pojavu nevroloških izpadov.

Posebna opozorila, ki se nanašajo na pomožne snovi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi kalcijevega folinata z antagonisti folne kisline (npr. kotrimoksazolom) lahko pride do zmanjšanja ali popolne nevtralizacije učinkovitosti antagonistov folne kisline.

Pri sočasni uporabi kalcijevega folinata s fluorouracilom so okrepljeni citotoksični učinki fluorouracila.

Kalcijev folinat lahko zmanjša terapevtsko delovanje antiepileptikov, kot so fenobarbital, primidon in fenitoin. To lahko posebej pri otrocih poveča pogostnost napadov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Med nosečnostjo in dojenjem morate pri predpisovanju zdravila Calciumfolinat Ebewe strogo upoštevati indikacije.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Calciumfolinat Ebewe nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki $< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni imunskega sistema

Redki:

V posameznih primerih alergijske reakcije.

Psihiatrične motnje

Redki:

Pri velikih odmerkih so opazili motnje spanja, vznemirjenost in depresijo.

Bolezni prebavil

Redki:

Pri velikih odmerkih so opazili gastrointestinalne motnje.

Pri kombinirani terapiji s fluorouracilom se lahko pojavijo okrepljeni neželeni učinki fluorouracila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: pripravki za zaščito organizma pred toksičnostjo citostatikov, oznaka ATC: V03AF03

Folinska kislina (5-formil-tetrahidrofolna kislina) je aktivna oblika folne kisline, hranilne snovi, ki jo človeško telo nujno potrebuje. Udeležena je v različnih presnovnih procesih, npr. pri sintezi purinov, pirimidinskih nukleotidov in pri presnovi aminokislin.

Metotreksat kompetitivno zavira dihidrofolatno reduktazo in tako preprečuje nastajanje reduciranih folatov v celici. Posledično pride do zavore sinteze DNK, RNK in beljakovin.

V nasprotju s folno kislino pri folinski kislini ni potrebna redukcija z dihidrofolatno reduktazo, zato zaviralci dihidrofolatne reduktaze ne vplivajo na folinsko kislino.

Učinek metotreksata je predvsem odvisen od hitrosti celične delitve, zato je njegovo citostatično delovanje usmerjeno na vsa hitro rastoča tkiva, t.j. poleg tumorskega tkiva tudi na druga hitro proliferirajoča tkiva (kožo in sluznice, hematopoetični kostni mozeg, gonade). Ta vitalna tkiva in organe lahko zaščitite pred citotoksičnimi učinki metotreksata z zdravilom Calciumfolinat Ebewe, ki se hitro pretvori v aktivno folinsko kislino (citrovorum faktor).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se zdravilo absorbira hitro in skoraj popolnoma. Kalcijev folinat prehaja skozi hematoencefalno pregrado in ga najdemo v veliki količini v jetrih.

Nastop delovanja:

- pri peroralni uporabi 20 do 30 minut
- pri i.m. uporabi 10 do 20 minut
- pri i.v. uporabi manj kot 5 minut

Trajanje delovanja: približno 3 do 6 ur, ne glede na način uporabe

Biotransformacija

Poglavitni presnovni produkt kalcijevega folinata je 5-metil-tetrahidrofolna kislina, ki nastaja predvsem v jetrih in črevesni sluznici.

Razpolovna doba aktivnih presnovkov zdravila je okoli 6 ur (pri intravenski in intramuskularni uporabi).

Izločanje

80 do 90 % s sečem, 5 do 8 % z blatom

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost:

Intravenska vrednost LD₅₀ pri podganah je bila 1050 mg/kg, najmanjši toksični odmerek pa je bil 681 mg/kg. Pri podganah so ugotavljali zmanjšano motiliteto in mišično hipotonijo. Pri odmerku 1000 mg/kg, t.j. pri najmanjšem letalnem odmerku, so opazili midriazo in toksično-klonične krče.

Reprodukcijska toksičnost, mutagenost in kancerogenost zdravila:

Do sedaj ni podatkov o reprodukcijski toksičnosti, mutagenosti in kancerogenosti zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Telo kapsule:

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)

Pokrovček kapsule:

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polipropilenski vsebnik in zamaški iz polietilena nizke gostote.
Pretisni omot iz PVC/PVDC in aluminijeve folije.

Vsebina pakiranja: 20 trdih kapsul v vsebniku ali pretisnem omotu.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00325/010 (polipropilenski vsebnik)
H/04/00325/011 (pretisni omot)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.4.2004
Datum zadnjega podaljšanja: 14.09.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 3. 2022