

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

II-7373/16.03.07

637/08.04.03

Михаил

1. Търговско име на лекарствения продукт
LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25

2. Количествен и качествен състав

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 съдържа:

31,80 mg Calcium folinate pentahydrate еквивалент на 25 mg Folinic acid

3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор / лиофилизиран прах с млечно бял цвят/

4. Клинични данни

4.1. Показания

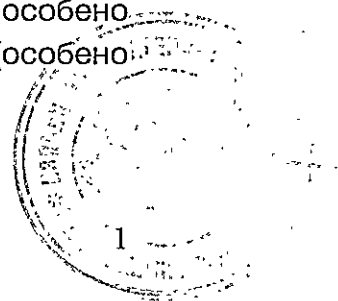
Лекарственият продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, чието лекарствено вещество е Folinic acid (фолинова киселина) се прилага парентерално при:

а) Като лекарство от 2 (втори) избор за лечение на мегалобластна анемия с показан дефицит на фолиева киселина (при спрue; лактация; недостиг в храненето; и в ранна детска възраст) .

б) Като антагонист на метотрексата, за профилактика и лечение на токсичното действие на цитостатика, прилаган в ниски дози, при болни с псориазис и ревматоиден артрит, чиято екскреторна функция на бъбреците е намалена.

Друг механизъм за настъпване на токсичното действие от прилагане на метотрексата в ниски дози (кумулиране на цитостатика в тялото) могат да бъдат лекарствените взаимодействия между метотрексата и други лекарствени продукти, прилагани едновременно (например салицилати) .

По подобен начин лекарственият продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се прилага за профилактика и лечение на интоксикациите, от метотрексата, използван в средни и особено високи дози, за лечение на остра лимфобластна левкемия (особено в детска възраст) и други злокачествени образувания.



в) В комбинация с 5-флуороурацил (5-fluorouracil) LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 повишава цитостатичния ефект, 5-флуороурацил чрез прякото инхибиране на тимидилат синтетазата (folinic acid образува трикомпонентен комплекс, заедно с посочения ензим), в резултат на което се инхибира синтезата на ДНК (биохимична модулация на действието на 5-флуороурацил) .

Тази комбинация се прилага особено за подпомагане на хирургическото лечение при болни с колоректален карцином и при химиотерапия на болни в напреднал стадий на заболяването.

Биомодулацията на действието на 5-флуороурацил с помощта на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, означава значително повишение на честотата на отговора както на адювантното, така и на палиативното лечение. Ползата е по-малка от гледна точка на продължителността на преживяването.

Известен положителен ефект е наблюдаван при комбинираното приложение на 5-флуороурацил и folinic acid при болни с тумори на главата и шията.

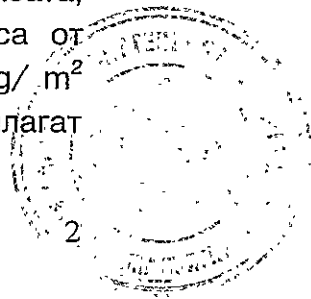
4.2. Дозировка и начин на употреба

а) При лечението на мегалобластна анемия с доказан дефицит на фолиева киселина LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, се прилага в доза от 5 до 15 mg дневно, перорално или парентерално в продължение на 10 – 15 дни. Касае се за лекарство от втори избор (фолиевата киселина е лекарство от първи избор). При адекватна реакция на лечението, дозата може да се намали, съобразявайки се с кръвната картина и здравословното състояние на болния.

б) При лечение с ниски дози метотрексат, дозата на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 зависи от появилите се токсични реакции. Средно се прилага от 3 до 10 mg/m² 1 до 2 пъти дневно интрамускулно, до компенсиране на токсичните реакции.

Средните и високи дози на цитостатика (главно в диапазон от $\geq 0,5$ до 33 g/m²) могат да се прилагат само и изключително със защитата на здравите клетки (rescue), осигурявана с LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25. Схемата на дозировката се определя в зависимост от концентрацията на метотерксата в плазмата, наблюдавана по време на лечението. LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се употребява както следва:

При болните с нормално елиминиране на метотрексата, LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се прилага от 36 до 48 часа от началото на инфузията с метотрексат, в доза от 10 до 15 mg/m² през шестчасови интервали. Началните дози се прилагат



обикновено интравенозно с последващи перорални. Началото на употребата и броя на дозите, зависят от дозата на метотрексата. Ако концентрацията на метотрексата в плазмата на спадне под прага на токсичността ($5 \times 10^{-8} \text{ mol/l}$) до 24 часа след последната доза, rescue дозата с LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 може да се поднови (препоръчва се в литературата).

В случай, че в постинфузионния период се забави елиминирането на метотрексата, болният може да бъде изложен на висок токсичен риск.

В такива случаи е необходимо дозировката на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 да се индивидуализира и интервалите между прилагането на лекарствения продукт да се редуцират на 3 часа, като дозите се определят, съобразно концентрациите на метотрексата в кръвната плазма (процедурата се протоколира и контролира)

Приключването на rescue терапията с LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се определя от понижаването на концентрациите на метотрексата под прага на токсичността ($5 \times 10^{-8} \text{ mol/l}$)

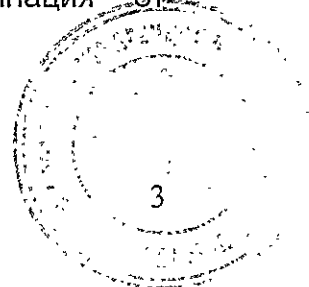
В случай, че по време на инфузията настъпи бъбречна недостатъчност, прилагането на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 във високи дози (до 1 g/m^2 през 6 часови интервали) трябва да започне незабавно, след контрол на бъбречната функция, дори и да бъде намален цитостатичния ефект на метотрексата. За да се постигне предпазния ефект на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, желателно е концентрациите на метотрексата в кръвната плазма да бъдат намалени под стойността на 10^{-5} mol/l . За тази цел се препоръчва хемодиализа, комбинирана с хемоперфузия.

в) В комбинация с 5-флуороурацил, употребата на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 предхожда употребата на цитостатика или се употребява заедно с него. Изпитани са много различни комбинации. Принципно се прилагат две схеми, подредени циклично.

Първата схема е: от ниски до високи дози LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 (20 до 200 mg/m^2 дневно), като интравенозен болус или по пътя на краткотрайна инфузия в 5 последователни дни, повторена след 4 до 5 седмици.

Втората схема е: високи дози LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 (грамови дози) в комбинация с 5-флуороурацил като интравенозна продължителна инфузия – една седмица или евентуално по-дълго.

Съвременният начин на дозировка ползва комбинация от посочените по-горе схеми.



Известно предимство на схемата, основана на продължителна интравенозна инфузия е удължаване състоянието на организма с понижена миелотоксичност и мукоза (по-често се наблюдава hand-foot синдром) .

4.3. Противопоказания

Пернициозни и други анемии, причинени от дефицита на витамин B₁₂, където прилагането на фолиева киселина или на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 може да доведе до хематологична ремисия, а същевременно и до прогресиращи неврологични промени.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

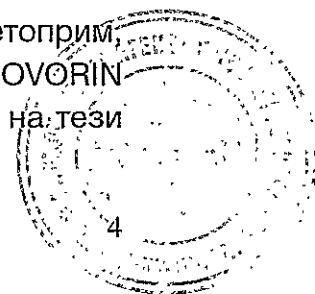
Трябва да се даде предимство на парентералното приложение на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, пред прилагането на таблетки при болни с малабсорбционен синдром, или с други увреждания на гастроинтестиналния тракт (повръщане, диария, субилеус, алкохолизъм и др.), когато не може да бъде гарантирана необходимата абсорбция.

Също така парентералното приложение е подходящо там, където е необходимо да се приложи по-висока еднократна доза (по-голяма от 20 mg/m² при деца и по-голяма от 30 mg/m² при възрастни) . При тези случаи с повишаване на дозата се повишава биологичната наличност на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 и плазмената концентрация на неговата активна форма 5-метилтетрахидрофолат, дължащо се на наситена абсорбция и конверсия в 5-метилтетрахидрофолат.

Ако LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 е приложен като rescue терапия при средни и високи дози от метотрексат е необходимо фармакотерапията да се провежда и контролира от лекар със специален опит в тази област, подпомаган от специализиран екип , който да разполага с необходимата техника, осигуряваща безопасно лечение (непрекъснато следене концентрациите на метотрексат в кръвната плазма в края на интравенозната инфузия и в постинфузионния период ;контрол на функцията на бъбреците) .

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 е антагонист на метотрексата и другите инхибитори на дихидрофолатредуктазата – триметоприм, триметрексат и пириметамине) . По-високите дози от LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 могат съществено да редуцират действието на тези



антифолати. По подобен начин могат също да понижат антиепилептичното действие на фенобарбитала, фенитоина и примидона. Взаимодействие с храна не е изследвано.

4.6. Бременност и кърмене

Изследвания върху зайци и плъхове при използване на 50 пъти по-високи дози, в сравнение с тези използвани във фармакотерапията, не са потвърдили никакво увреждане на плода. Подобни данни за човешката популация до сега няма. Ето защо е възможно LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 да се прилага на бременни жени само в належащи случаи. По подобен начин липсват данни за възможното преминаване на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 в майчиното мляко. И в този случай трябва да се подхожда много внимателно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно, че под влиянието на лекарствения продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, способността за шофиране и работа с машини е била повлияна по някакъв начин.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции, предизвикани от folinic acid са редки. Възможно е да се появят единични алергични реакции в т. ч. анафилактична реакция и уртикарии.

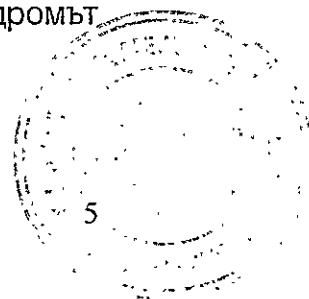
При болните с висока степен на злокачественост на заболяването, е възможно LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 да ускори протичането на патологичния процес в случаите, когато е употребен неправилно (високи повтарящи се дози за кратък период от време). Ако употребата на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се прекъсне твърде скоро след приключване на интравенозната инфузия с метотрексат, то rescue терапия е недостатъчна.

Комбинацията 5-флуороурацил LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, е най-често причина за фармакотерапевтични усложнения като stomatitis, левкопения и диария. Могат да се появят и конюнктивити, гадене, повръщане, умора и алопеция.

Атипична дерматологична реакция е описана като hand- foot синдром

(приблизително при около 50 % от лекуваните болни) . Синдромът може да се прояви по следния начин :

- **първи стадий:** дизестезия и парестезия на крайниците



- **втори стадий:** проблеми при ходене и хващане на предмети ; еритема
- **трети стадий:** болезнени еритеми и отоци на дланите, стъпалата и около ноктите
- **четвърти стадий:** лющене и разраняване на засегнатите тъкани, съпроводени със силна болка.

Синдромът се проявява по-често при болни с предшестващо лечение

с 5-флуороурацил или при лечение с 5-флуороурацил и LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, или ако 5-флуороурацил е бил прилаган продължително време чрез интравенозна инфузия. Това се обяснява с натрупването на 5-флуороурацил в кожата.

Според сериозността на клиничното състояние, намаляването на дозата на 5-флуороурацил / LEUCOVORIN Ca LACHEMA е наложително или химиотерапията да се продължи с друг цитостатик. Като друга възможна, описана, нежелана лекарствена реакция, е неутропеничен ентероколит (клинични симптоми - температура, дифузни болки в корема, диария, а при тежки увреждания симптоми на сепсис; физически симптоми - палпитаторна чувствителност чак до болка в десния долен квадрант; лаборатория - неутропения хипербилирубинемия)

В тежките случаи доминира понижение на кръвното налягане и състояние на сепсис.

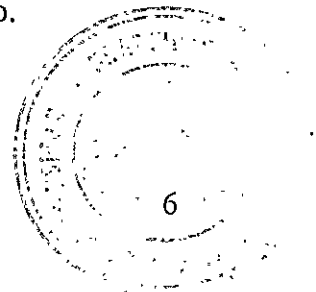
При по-леко състояние се изисква лечение с широкоспектърен антибиотик (вкл. чувствителен към анаеробни микроби), а в тежките случаи се изисква хирургическа намеса. Необходимо е компенсация на неутропенията.

Хипокалцемия е описана при повечето болни, включени в едно от изследванията, на които са прилагани ниски дози интравенозно LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 и краткотрайни интравенозни инфузии с 5- флуороурацил в петдневен цикъл.

Възможни са и появи на гърчове от централен произход

4.9. Предозиране

От гледна точка на незначителната токсичност на този ендогенен фолиев дериват, не е известно предозиране в смисъл на интоксикация. Усложненията, които се дължат на комбинацията 5-флуороурацил / LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се лекуват симптоматично или се изисква прекъсване на лечението.



5. Фармакологични данни

Антианемично лекарство, антагонист на антифолатите, главно метотрексата ; модулатор на действието на 5-флуороурацил

5.1. Фармакодинамични свойства

Лекарственият продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 съдържа calcium folinate - калциева сол на folinic acid, еквивалент на лекарственото вещество folinic acid (folinic acid, citrovorum factor, N₅ formyltetrahydrofolate) е рацемична смес, (1:1), на чиято лява форма се дължи лекарствения ефект.

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 и главния екстрацелуларен ендогенен фолат 5-метилтетрахидрофолат, в който се променя лявата форма, са подложени на интрацелуларна конверсия на останалите форми тетрахидрофолати.

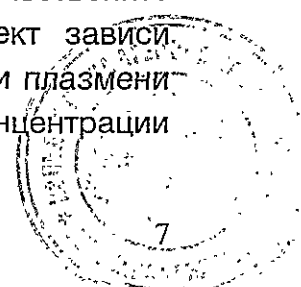
При физиологични условия, тетрахидрофолатите пренасят едновъглеродните групи между аминокиселините, нуклеиновите киселини и други, и по този начин участват в синтеза на ДНК.

За специфично, може да се отбележи тяхното участие при метилирането на деоксиуридин монофосфат (dUMP) в деокситимидин монофосфат (dTMP), катализирани от тимидилат синтетазата (TS) По време на тази реакция става окисляването на тетрахидрофолата в дихидрофолиева киселина (dihydrofolic acid), неактивна от гледна точка на преноса на едновъглеродните групи. Обратната редукция на дихидрофолиевата киселина се осигурява от дихидрофолат редуктазата (DHFR) Описаната последователност на реакциите е известна като цикъл на фолиевата киселина

Конкурентните инхибитори на дихидрофолат редуктазата (DHFR), (метотрексат, триметоприм, пириметамин) инхибират обратната редукция на дихидрофолиевата киселина и могат да доведат до изчерпване на запасите на активните тетрахидрофолати.

Прилагането на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 подновява запасите на активните тетрахидрофолати и тяхното окисляване отново до дихидрофолиева киселина. Ако концентрацията на тази киселина достигне достатъчно ниво, инхибиторите (метотрексат) ще бъдат изместени от връзката с дихидрофолат редуктазата (DHFR), с което се подновява целият цикъл фолиевата киселина, включително нейната редукция до тетрахидрофолат.

Този механизъм се използва при лечението на злокачествените образувания с метотрексат, чийто цитостатичен ефект зависи главно от времето през което се поддържат надпрагови плазмени концентрации от цитостатика в човешкото тяло, т.е. концентрации



по- високи от $5 \times 10^{-8} \text{M}$. Силна до необратима токсичност може да застраши организма, след приложение на лекарството за повече от 36 часа. При ниски дози метотрексат (под 200 mg/m^2), такава токсичност може да настъпи само при болни със забавено елиминиране на цитостатика.

Средните и високи дози метотрексат (повече от $0,5 \text{ g/m}^2$, трябва винаги да бъдат комбинирани с калциев фолинат – rescue терапия.

Най-същественото е, че при увеличението на дозите от метотрексат, в комбинация с калциев фолинат (rescue) се повишава селективността на ефекта от метотрексата при лечението на остра лимфобластна левкемия (ALL) в детска възраст, non Hodgkin lymphoma и остеосаркома.

Основно за повишаване действието на 5-флуороурацил е инхибирането на тимидилат синтетазата. Това се основава на ковалентната връзка на този ензим с N^5 , N^{10} -метилтен тетраhydrofolat (възниква интрацелуларно чрез конверсията от LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 и играе ключова роля) и с 5-флуоро-2-деоксиуридин монофосфат (FdUMP), чието първично вещество е 5-флуороурацил. Този трикомпонентен комплекс пречи на синтезата на ДНК.

5.2. Фармакокинетични свойства

В човешкото тяло LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се превръща в активни ендогенни фолати, от които най-значим е екстрацелуларния фолат – 5-метил-тетраhydrofolat. Конверсията се катализира от 5-формилтетраhydrofolat циклодехидраза, която се намира главно в черния дроб, а така също и в лигавицата на стомашно-чревния тракт и в белите кръвни клетки.

Скоростта на конверсията при парентерална употреба на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 е значително по-ниска отколкото при перорална употреба. Тази разлика принципно се обяснява с влиянието на чревните бактерии към механизма на биоконверсията, в случай че лекарствения продукт е приложен перорално. Скоростта на този процес зависи също така и от големината на дозата и с нарастване на дозата конверсията се извършва.

5-метилтетраhydrofolat прониква в цереброспиналния ликвор (за разлика от метотрексата). След интравенозна употреба на LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, нивото на 5-метилтетраhydrofolat достига своя максимум в цереброспиналния ликвор приблизително след 1 час. В резултат на бавното излъчване (под влияние на



повторното му приложение) може да кумулира и по неблагоприятен начин да понижи влиянието на метотрексата. Не е описан генетичен полиморфизъм в метаболизма му. Тетрахидрофолатите се отделят чрез бъбреците и в този случай те имат важна регулираща роля. Лекарственият продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25, използван в лекарската практика е рацемична смес (1:1) от ляв и десен стереоизомер на 5-формилтетрахидрофолат. Те се различават не само фармакодинамично, но и фармакокинетично. Времето на полуразпадането $T_{1/2}$ на десния-стереоизомер е от 6 до 8 часа, за разлика от левия-стереоизомер, чието време на полуразпад $T_{1/2}$ е от 20 до 40 минути. Причината е нулевата конверсия на дясната-форма на тетраhydroфолата (следователно не е изпълнено основното условие на предполагаемия ефект) нейното минимално разпределение в тъканите и ниския бъбречен клирънс. Необходимо е да се допълни, че стремежът да се създаде самостоятелна-лява форма за фармакотерапевтични цели не е донесъл съществен резултат.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност.

LD50, приложена интравенозно на плъхове е 1050 mg/kg. Най-ниската токсична доза е 681 mg/kg, която се проявява с намалена подвижност и мускулна хипотония. Най-ниската LD50 , приложена интравенозно, която се проявява с мидриазис и конвулсии, е 1000 mg/kg.

Репродуктивна токсичност.

Тератогенност на Folinic acid не е доказана при плъхове.

Мутагенност, карциногенност.

Мутагенност и карциногенност по време на физиологичната употреба на Folinic acid и нейните метаболити е почти невероятно да се проявят.

6. Фармацевтични данни

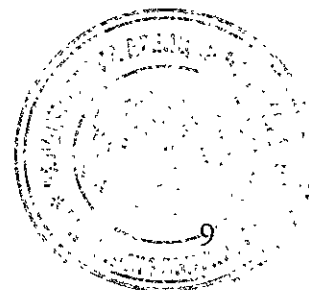
6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25

Съдържа помощни вещества:

sodium chloride 20 mg

sodium hydroxide q.s. ad pH 7,5



6.2. Физико-химични несъвместимости

Физико-химични несъвместимости могат да възникнат при разтваряне на лекарствения продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 в разтвор, съдържащ бикарбонат.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

След разтваряне и разреждане да се употреби веднага.

Химическата и физическата стабилност след разреждането за инфузия (с физиологичен разтвор 0,9% NaCl и с 5% глюкозен разтвор) са доказани по време на 24 часово съхранение при температура под 25° C на защитено от светлина място. От микробиологична гледна точка разтворът трябва да бъде употребен веднага. Не се ли употреби веднага лекарственият продукт, след отваряне преди употреба, отговорността за времето и условията за съхранение носи потребителя. Съхранението не трябва да бъде по-дълго от 24 часа при температура от 2° C до 8° C, на защитено от светлина място.

6.4. Специални условия на съхранение

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 трябва да се съхранява в оригинални опаковки на сухо, при температура под 25° C на защитено от светлина място.

6.5. Данни за опаковката

Първичната опаковка на лекарствения продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 е тъмен, стъклен флакон, затворен с гумена тапа и алуминиева капачка.

Вторична опаковка.

Картонена кутия със съдържание 10 флакона.

6.6. Препоръки при употреба

Лекарственият продукт LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 е предназначен за интрамускулно, интравенозно приложение или за инфузия.

Съдържанието на един флакон LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 се разтваря чрез прибавяне на 2,5 ml вода за инжекции.

В случая се получава разтвор, съдържащ 10 mg Folinic acid и 8 mg Sodium chloride в 1 ml от разтвора, който може да се смесва до постигане на необходимата доза от Folinic acid.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.

PLIVA – Lachema a.s.

Karásek 1

621 33 Brno

Czech Republic

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 – 1990 г.

10. Дата на актуализация на текста

LEUCOVORIN Ca LACHEMA 25 – 2001 г.

