

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEUCOVORIN-TEVA 15 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 15 mg folinik aside eşdeğer kalsiyum folinat (16.2 mg) içerir.

Yardımcı madde(ler): Laktoz monohidrat (90.80 mg)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Krem renkte, bir yüzü düz, diğer yüzü çentikli, yuvarlak, 7 mm çapındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEUCOVORIN-TEVA:

- Yüksek doz metotreksat tedavisinde antidot olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kalsiyum folinat dozu ve kullanım süresi, öncelikli olarak metotreksat tipi ve dozuna dayanmaktadır.

Dozaj hekim tarafından bireysel gereksinimine göre tayin edilir. Doz, metotreksat dozunun yaklaşık %10-20'sine karşılık gelmelidir. LEUCOVORIN-TEVA'nın ilk dozu metotreksat tedavisinin bitiminden sonra 4-24 saat içinde verilmelidir. Metotreksat dozunun 100 mg'ı aşmadığı durumlarda takip eden 48 saat içinde her 6 saatte bir 15 mg'lık bir tablet yeterli olmaktadır.

Metotreksat doz aşımından şüphelenildiğinde, LEUCOVORIN-TEVA dozu, verilen metotreksat dozuna eşit veya daha fazla olmalı ve 1 saat içinde uygulanmalıdır. Metotreksat tedavisinde ciddi yan etkiler gözlemlendiği durumlarda, daha yüksek dozlarda ve/veya uzun süreli folinik asit tedavisi gerekebilir.

İlk 24 saat içinde hasta genellikle parenteral olarak (intravenöz ve/veya intramüsküler) tedavi edilir, sonrasında tedaviye tablet ile devam edilir. Bununla beraber, tümüyle oral veya parenteral LEUCOVORIN-TEVA tedavisi de mümkündür. Folik asit antagonistleri ile tedavi sırasında toksik etkiler oluştuğunda tedaviye son verilir ve folinik asit tedavisi başlatılır.

Folinik asit, folik asit antagonistleri ile beraber uygulanmamalıdır çünkü folinik asit, folik asit antagonistinin etkisini tamamen ortadan kaldırır.

Laboratuvar testleri: Metotreksat doz aşımı veya klirens azalması dahil olmak üzere metotreksat tedavisini takiben folinat alan hastaların kontrol edilmesi ve kreatinin ve metotreksat kan serum düzeylerinin 24 saatlik aralıklarla ölçülmesi gerekmektedir. Folinat dozu, laboratuvar testlerinde elde edilen sonuçlara göre ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

LEUCOVORIN-TEVA ağız yoluyla kullanılır. Bütün olarak tercihen bir bardak su ile yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu hasta grubunda etkililik ve güvenilirlik değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon (< 6 yaş):

Çocuklardaki tedavi programı, yetişkinlerde uygulanan programa benzerdir.

Geriyatrik popülasyon (> 65 yaş):

Bu hasta grubunda etkililik ve güvenilirlik değerlendirilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LEUCOVORIN-TEVA,

- Kalsiyum folinata veya ilacın içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde,
- Vitamin B12 eksikliğinden oluşan megaloblastik anemilerin tedavisinde
- Gastrointestinal kanal iritasyonu (kusma, diyare) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek doz Metotreksat tedavisi ile birlikte LEUCOVORIN-TEVA uygulaması antitümör kemoterapi konusunda deneyimli uzman hekimlerce yapılmalıdır.

LEUCOVORIN-TEVA'nın tedavi süresi ve dozunun saptanmasında, Metotreksatın serum düzeylerinin yakından izlenmesi esastır. Aşırı kalsiyum folinat dozları kullanılmamalıdır; aksi takdirde, bu durum özellikle, kalsiyum folinatın tekrarlı tedavi kürlerinden sonra biriktiği merkezi sinir sistemi tümörlerinde metotreksatın antitümör aktivitesini etkileyebilir.

Metotreksatın atılımı, vücuttaki sıvı birikimleri (ascites, plöral effüzyon), renal yetmezlik ya da yetersiz hidrasyon sonucu uzayabilir. Bu gibi durumlarda LEUCOVORIN-TEVA'nın yüksek dozlarına ve daha uzun bir tedavi süresine gereksinim duyulur.

Vitamin B12-eksikliğinden kaynaklanan megaloblastik anemide (örneğin, kötücül anemi) folik asit veya kalsiyum folinat kullanımı, hematolojik remisyona ve altta yatan hastalığın veya nörolojik eksiklik hastalıklarının ilerlemesine neden olabilir.

Direkt veya indirekt DNA sentez inhibitörü olan birçok sitotoksik tıbbi ürün (hidroksikarbamid, sitarabin, merkaptopürin ve tioguanin) makrositoza yol açabilir. Bu makrositoz, folik asit ile tedavi edilmemelidir.

Kalsiyum folinat, metotreksatın ve/veya metobilitinin böbrekte birikmesinden kaynaklanan nefrotoksisite gibi nonhematolojik toksisite üzerinde etkili değildir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikozgalaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Folik asit antagonistleri: Kalsiyum folinatın bir folik asit antagonisti (örneğin, kotrimoksazol, pirimetamin) ile birlikte verilmesi durumunda, folik asit antagonistinin etkisi azalabilir veya tamamen ortadan kalkabilir.

Antiepileptik ilaçlar: Kalsiyum folinat fenobarbital, primidon, fenitoin ve süksinimidler gibi antiepileptik ilaçların etkisini inhibe ederek, nöbetlerin sıklığını artırabilir. (Kofaktörlerden biri folatlar olduğundan hepatik metabolizma artar ve dolayısıyla enzim indükleyici antikonvulsif ilaçların plazma düzeylerinde bir azalma meydana gelebilir).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Bu hasta grubunda yapılmış bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C 'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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.

LEUCOVORIN-TEVA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Kalsiyum folinatın üreme toksisitesini tayin etmek için resmi hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir ancak, diğer çalışmalarda elde edilen dolaylı verilerde maddenin fetüs üzerinde zararlı etkileri olmadığı öne sürülmüştür. Gebe kadınlarda yeterli veya iyi kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Kalsiyum folinat, yalnızca anneye yönelik potansiyel etkilerin fetüse yönelik olası risklerden ağır bastığı durumlarda gebelik sırasında kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Folinik asitin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Folinik asitin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da LEUCOVORIN-TEVA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve LEUCOVORIN-TEVA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır

Üreme yeteneği / Fertilité

LEUCOVORIN-TEVA'nın üreme yeteneği üzerindeki etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanmaya etkisi üzerinde hiçbir bilgi mevcut değildir. Bununla beraber, olumsuz bir etki beklenmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Nadiren alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Enjeksiyonlardan sonra ateş oluşmuştur. LEUCOVORIN-TEVA'ya karşı oluşabilecek muhtemel alerjik reaksiyonların tedavisi için genel bakım uygulanmalıdır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek : Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik şok

Psikiyatrik bozuklukları

Seyrek :Yüksek dozları takiben uykusuzluk, eksitasyon (uyarılma), depresyon

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek : Yüksek dozları takiben gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, diyare gibi)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesinde görülen durumlar

Yaygın değil : Folinatın enjeksiyon çözeltisi olarak verilmesini takiben ateş

4.9. Doz Aşımı ve tedavisi

Çok yüksek kalsiyum folinat dozuyla, metotreksatın antitümör aktivitesi etkilenebilir (bakınız 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”). Doz aşımından sonra “istenmeyen etkiler” bölümünde anlatılan semptomlar oluşabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik tedavide kullanılan detoksifikanlar
ATC Kodu: V03AF03

Folinik asit, tetrahidrofolik asidin 5-formil türevi (N⁵-formiltetrahidrofolat), folik asit metabolizmasında ara ürün ve folik asidin indirgenmiş formudur. İnsan organizması için çok önemli bir beslenme faktörüdür. Purin sentezi, pirimidin nükleotid sentezi ve amino asit metabolizması gibi farklı metabolik işlemlerle bağlantılıdır.

Metotreksat dihidrofolat redüktazı inhibe ederek indirgenmiş folatların hücre içinde oluşumunu engeller. Bu nedenle hücrenin DNA, RNA ve protein sentezi de engellenir. Folinik asit, folik asit antagonisti olarak etki eden antidot bir ilaçtır ve hızla aktif 5-metil-tetrahidrofolik aside dönüşür. Folinik asit, folik asitten farklı olarak dihidrofolat redüktaz ile indirgenemez. Dolayısıyla metotreksat, primetamin, trimetoprim gibi folik asit antagonistlerinin (dihidrofolat redüktaz inhibitörlerinin) bu enzimi bloke etmesinden etkilenmez. Metotreksat ile yarışarak, metotreksatın dihidrofolat redüktaz inhibisyonu ile hücrede indirgenmiş folatların oluşmasını önlemesi ve böylece DNA, RNA ve protein sentezini engelleyici etkisini sınırlandırır.

Metotreksatın başlıca etkisi hücre bölünme hızına bağlıdır ve bu nedenle sitostatik etkisini tüm hızlı büyüyen dokular üzerinde, yani, tümör dokusunun yanısıra diğer hızlı çoğalan dokular (deri ve mukoza, kemik iliği, cinsel bezler) üzerinde de gösterir. Bu önemli dokular ve organlar, metotreksatın hücresel toksisitesinden kalsiyum folinat ile korunabilir. Bu işleme genelde kalsiyum folinat ile kurtarma işlemi denilir ve yüksek doz metotreksat uygulamalarında, metotreksatın toksik etkileri dışarıdan verilen kalsiyum folinat ile azaltılır.

5-florourasil, metaboliti olan 5-floro-deoksiuridin-monofosfatın (FdUMP), timidilat sentetaza bağlanması ve bu enzimi inhibe etmesi ile sitotoksik etkisini gösterir. Kalsiyum folinat, folat ko-faktörlerine büyük miktarlarda dönüşerek, FdUMP'nin timidilat sentetaza bağlanmasını pekiştirir ve böylece enzim inhibisyonunu artırır.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim

LEUCOVORIN-TEVA tabletler, oral uygulamayı takiben hızla ve tamamen emilir ve etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar. Oral emilimi, 25 mg'dan daha fazla bir dozda doygunluğa ulaşır. Oral biyoyararlanımı 25 mg için %97, 50 mg için %75 ve 100 mg için %37'dir.

Dağılım

Tetrahidrofolik asit ve türevleri bütün vücuda dağılır. Karaciğer vücutta bulunan tüm folat depolarının yaklaşık yarısını içerdiğinden dolayı çoğunlukla karaciğerde depolanır. Ayrıca, kan-beyin engelini az miktarda geçer.

Biyotransformasyon

Başlıca aktif metaboliti 5-metil-tetrahidro-folik aside karaciğerde metabolize olur. Oral uygulamadan sonra %90'dan daha fazlası kısa sürede (30 dakika) metobolize olur. Parenteral olarak uygulandığında metobolizma daha azdır (intravenöz uygulama sonrası yaklaşık %66, intramusküler uygulama sonrası ise %72). İntramusküler, intravenöz ya da oral yollarla uygulandığında serumdaki total indirgenmiş folatın yarılanma ömrü 6.2 saattir. Tüm uygulama yollarındaki etki süresi 3-6 saattir.

Eliminasyon

Metabolitleri halinde (5- ve 10-formil-tetrahidrofolatlar ve aktif olmayan metabolitler) esas olarak idrarla (uygulanan dozun yaklaşık %80-90'ı) atılır. Feçes ile atılım %5-8 oranındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kalsiyum folinat ile tekrarlı dozları takiben toksisite, genotoksisite, olası karsinogenesis ve üreme toksisitesine ilişkin konvansiyonel farmakolojik güvenlilik çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Laktoz monohidrat
Patates nişastası
Povidon (K25)
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit
Denatüre alkol *

* Üretim sırasında uzaklaştırılır.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi yoktur.

6.3 Raf mr

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

15 mg Folinik asit içeren 10 tabletlik düşük dansiteli polietilen kapak ve yüksek dansiteli polietilen ŐiŐelerde.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: MED-İLAC San. ve Tic. A.Ő.

Adres: Veko-Giz Plaza, Maslak Mh., Meydan Sk., No:3, K:5-6,
34396 Maslak, ŐiŐli / İstanbul

Tel: (0212) 367 91 00

Faks: (0212) 290 24 82

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

124/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13 Mart 2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'n YENİLENME TARİHİ

02 Temmuz 2012