

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calciumfolinate Sandoz 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio-/infuusionestettä sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa foliinihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml injektio-/infuusionestettä sisältää 3,3 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 7,0-8,6

Osmolaliteetti: 275 mOsm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kalsiumfolinaatti on tarkoitettu

- aikuisten ja lasten solunsalpaajahoidossa foolihapon estäjien (kuten metotreksaatin) aiheuttaman toksisuuden vähentämiseen sekä toimimaan näiden vastavaikuttajana yliannostuksessa. Solunsalpaajahoidossa tätä toimenpidettä nimitetään yleisesti kalsiumfolinaattisuojaukseksi.
- yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa solunsalpaajahoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidossa:

Koska kalsiumfolinaattisuojauksen hoito-ohjelma riippuu voimakkaasti keskisuurina tai suurina annoksina annettavan metotreksaatin annostuksesta ja antotavasta, kalsiumfolinaattisuojauksen annostus määräytyy metotreksaattihoito-ohjelman mukaan. Siksi kalsiumfolinaatin annostus ja antotapa kannattaa sovittaa sen mukaan, käytetäänkö metotreksaattihoito-ohjelmassa keskisuurta vai suurta annosta.

Seuraavia ohjeistuksia voi käyttää suuntaa antavina esimerkkeinä kalsiumfolinaattisuojauksen annostuksista aikuisille, iäkkäille ja lapsille:

Kalsiumfolinaattisuojauksessa valmiste on annettava parenteraalisesti potilaalle, jolla on imeytymishäiriö tai jokin muu maha-suolikanavan häiriö, koska imeytyminen suolesta ei tällöin ole varmaa. Jos annostus on yli 25–50 mg, se on annettava parenteraalisesti, koska kalsiumfolinaatti imeytyy suolesta kyllästyvästi.

Kalsiumfolinaattisuojaus on välttämätön silloin kun metotreksaattiannos on yli 500 mg/m² kehon pinta-alasta. Kalsiumfolinaattisuojausta on harkittava, kun metotreksaattiannos on 100–500 mg/m² kehon pinta-alasta.

Kalsiumfolinaattisuojauksen annostus ja kesto riippuvat ensisijaisesti metotreksaattihoidon tyypistä ja annostuksesta ja/tai toksisuusoireiden ilmenemisestä sekä yksilön kyvystä eliminoida metotreksaattia. Ensimmäinen kalsiumfolinaattiannos on yleensä 15 mg (6–12 mg/m²), ja se annetaan 12–24 tunnin kuluessa (viimeistään 24 tunnin kuluttua) metotreksaatti-infuusion aloittamisesta. Tämä sama annos annetaan 6 tunnin välein 72 tunnin ajanjakson aikana. Usean parenteraalisen annoksen jälkeen voidaan siirtyä suun kautta otettavaan lääkemuotoon.

Kalsiumfolinaatin annon lisäksi olennaista kalsiumfolinaattisuojauksessa on varmistaa metotreksaatin nopea erityks (pitämällä virtsaneritys suurena ja alkalisoimalla virtsa). Munuaistoimintaa on seurattava mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus päivittäin.

Metotreksaatin jäännöspitoisuus on mitattava 48 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloittamisesta. Jos metotreksaatin jäännöspitoisuus on > 0,5 mikromol/l, kalsiumfolinaatin annostusta on muutettava seuraavan taulukon mukaan:

Metotreksaatin jäännöspitoisuus veressä 48 tunnin kuluttua metotreksaattihoidon aloittamisesta	Kalsiumfolinaattilisä, joka annetaan 6 tunnin välein 48 tunnin ajan tai kunnes metotreksaattipitoisuus on alle 0,05 mikromol/l
≥ 0,5 mikromol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 mikromol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 mikromol/l	200 mg/m ²

Yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa solunsalpaajahoidossa:

Käytössä on erilaisia hoito-ohjelmia ja erilaisia annostuksia, mutta yksikään annostuksista ei ole osoittautunut optimaaliseksi.

Seuraavassa on esimerkkejä hoito-ohjelmista, joita on käytetty aikuisille ja iäkkäille pitkälle edenneen tai metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa. Näiden yhdistelmien käytöstä lapsille ei ole tietoja.

Hoito kahdesti kuukaudessa:

200 mg/m² kalsiumfolinaattia laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona, sitten 400 mg/m² 5-fluorourasiilia boluksena ja 22 tunnin 5-fluorourasiili-infuusio (600 mg/m²) laskimoon 2 peräkkäisenä päivänä joka toisen viikon päivinä 1 ja 2.

Hoito kerran viikossa:

20 mg/m² kalsiumfolinaattia boluksena laskimoon tai 200–500 mg/m² 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia bolusinjektiona laskimoon joko kalsiumfolinaatti-infuusion puolivälissä tai sen lopussa.

Hoito kerran kuukaudessa:

20 mg/m² kalsiumfolinaattia bolusinjektiona laskimoon tai 200–500 mg/m² 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon, sitten heti 425 tai 370 mg/m² 5-fluorourasiilia bolusinjektiona laskimoon 5 peräkkäisenä päivänä.

5-fluorourasiilin kanssa annettavassa yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin annostusta ja hoitotaukoja voidaan joutua muuttamaan potilaan voinnin, kliinisen vasteen ja 5-fluorourasiilin tuotetiedoissa ilmoitetun annostusta rajoittavan toksisuuden mukaan. Kalsiumfolinaatin annostusta ei tarvitse pienentää.

Lääkäri päättää tarvittavien hoitajaksojen lukumäärästä.

Vasta-aineena foolihapon estäjiin kuuluville trimetreksaatille, trimetopriimille ja pyrimetamiinille:

Trimetreksaattitoksisuus:

- Estohoito: Kalsiumfolinaattia on annettava jokaisena trimetreksaattihoidon päivänä sekä

72 tunnin ajan viimeisen trimetrekssaattiannoksen jälkeen. Kalsiumfolinaattia voi antaa joko 20 mg/m² laskimoon 5–10 minuutin ajan 6 tunnin välein (kokonaisvuorokausiannos 80 mg/m²) tai 4 x 20 mg/m² suun kautta tasaisin antovälein. Päivittäistä kalsiumfolinaattiannosta muutetaan trimetrekssaatin hematotoksisuuden mukaan.

- Yliannostus (saattaa ilmetä, kun trimetrekssaattiannos on yli 90 mg/m² eikä potilas saa samanaikaisesti kalsiumfolinaattia): Trimetrekssaattihoidon loputtua 40 mg/m² kalsiumfolinaattia laskimoon 6 tunnin välein 3 päivän ajan.

Trimetopriimitoksisuus:

- Trimetopriimihoidon loputtua 3–10 mg/vrk kalsiumfolinaattia laskimoon, kunnes verenkuva on normalisoitunut.

Pyrimetamiinitoksisuus:

- Sekä suuriannoksisessa että pitkäkestoisessa pieniannoksisessa pyrimetamiinihoidossa on annettava samanaikaisesti 5–50 mg/vrk kalsiumfolinaattia potilaan veriarvojen mukaan.

Antotapa

Kalsiumfolinaattia saa antaa vain injektiona lihakseen tai laskimoon. Kalsiumfolinaattia ei saa antaa selkäydinnesteeseen.

Kun metotrekssaatin yliannostusta selkäydinnesteeseen on hoidettu antamalla samaa reittiä foliinihappoa, on ilmoitettu kuolemantapaus.

Liuksen kalsiumsisällön vuoksi kalsiumfolinaattia saa injisoida laskimoon enintään 160 mg/min.

Laskimoinfuusiota varten kalsiumfolinaattiliuoksen voi laimentaa ennen käyttöä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Pernisioosi anemia tai jokin muu B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuva anemia.

Kalsiumfolinaatin käyttö joko metotrekssaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imetyksen aikana, katso kohta 4.6 ja metotrekssaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsiumfolinaattia saa antaa vain injektiona lihakseen tai laskimoon. Kalsiumfolinaattia ei saa antaa selkäydinnesteeseen.

Kun metotrekssaatin yliannostusta selkäydinnesteeseen on hoidettu antamalla samaa reittiä foliinihappoa, on ilmoitettu kuolemantapaus.

Yleistä

Kalsiumfolinaattia saa käyttää vain joko metotrekssaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa sellaisen lääkärin suorassa valvonnassa, jolla on kokemusta syövän kemoterapiassa käytettävistä aineista.

Kalsiumfolinaattihoido saattaa peittää alleen pernisiiosin anemian tai jonkin muun B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian.

Monet sytotoksiset lääkevalmisteet – suoraan tai epäsuoraan DNA-synteesiä estävät (hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini, tioguaaniini) – aiheuttavat makrosytoosia. Foliinihappoa ei pidetä sopivana hoitona tällaiseen makrosytoosiin.

Jos hoidettava on epilepsiapotilas, joka käyttää fenobarbitaalia, fenytoiinia, primidonia tai suksinimideja, kohtaustiheys voi lisääntyä, koska epilepsialääkkeen pitoisuus plasmassa pienenee. Tällöin suositellaan kliinistä seuranta, mahdollisesti plasman lääkepitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa epilepsialääkkeen annoksen muuttamista kalsiumfolinaatin annon aikana ja sen loputtua (ks. myös kohta 4.5).

Kalsiumfolinaatti/5-fluorourasiili

Kalsiumfolinaatti saattaa suurentaa 5-fluorourasiilin aiheuttaman toksisuuden riskiä, etenkin iäkkäällä tai heikkokuntoisella potilaalla. Toksisuus ilmenee yleisimmin leukopeniana, limakalvotulehduksena, suutulehduksena ja/tai ripulina, joka voi olla annosta rajoittavaa. Kun kalsiumfolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, 5-fluorourasiilin annostusta on pienennettävä toksisuustapauksissa enemmän kuin käytettäessä pelkkää 5-fluorourasiilia.

Jos potilaalla on maha-suolikanavan toksisuuden oireita (vaikeusasteesta riippumatta), yhdistelmähoitoa 5-fluorourasiililla ja kalsiumfolinaatilla ei saa aloittaa eikä jatkaa, ennen kuin tällaiset oireet ovat hävinneet kokonaan.

Ripuli voi olla maha-suolikanavan toksisuuden merkki: ripuloivaa potilasta on tarkkailtava tiiviisti oireiden täydelliseen häviämiseen asti, sillä potilaan kliininen tila voi heikentyä nopeasti ja johtaa kuolemaan. Jos potilaalla ilmenee ripulia ja/tai suutulehdus, 5-fluorourasiiliannosta kannattaa pienentää, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan. Erityisen alttiita tällaisille toksisuuksille ovat iäkkäät ja potilaat, joiden fyysinen toimintakyky on sairauden heikentämä. Siksi tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Iäkkään ja alustavaa sädehoitoa saaneen potilaan hoito on suositeltavaa aloittaa tavanomaista pienemmällä 5-fluorourasiiliannostuksella.

Kalsiumfolinaattia ei yleensä saa sekoittaa 5-fluorourasiilin kanssa samaan laskimoon annettavaan injektioon tai infuusioon. Lisätietoja, ks. kohta 6.2.

Veren kalsiumpitoisuutta on seurattava 5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhdistelmähoitossa: jos kalsiumpitoisuus on pieni, potilaalle on annettava kalsiumlisää.

Kalsiumfolinaatti/metotreksaatti

Katso metotreksaatin valmisteyhteenvedosta tarkat tiedot metotreksaattitoksisuuden vähentämiseksi.

Kalsiumfolinaatti ei vaikuta metotreksaatin ei-hematologisiin toksisuuksiin, kuten nefrotoksisuuteen, joka johtuu metotreksaatin ja/tai metaboliitin saostumisesta munuaisissa. Metotreksaatin ensivaiheen eliminaation hidastuminen aiheuttaa todennäköisesti korjaantuvan munuaisten vajaatoiminnan ja muita metotreksaattiin liittyviä toksisuuksia (ks. metotreksaatin valmisteyhteenveto). Potilaalla entuudestaan olevaan tai metotreksaatin aiheuttamaan munuaisten vajaatoimintaan saattaa liittyä metotreksaatin erittymisen hidastuminen, jolloin potilas saattaa tarvita kalsiumfolinaattia tavanomaista suurempana annoksena tai pitempään.

Liian suuria kalsiumfolinaattiannoksia on vältettävä, koska ne saattavat heikentää metotreksaatin kasvaimen vastaista tehoa. Näin käy etenkin keskushermoston kasvaimissa, joihin kalsiumfolinaatti kertyy toistuvassa annossa.

Solukalvon läpäisevän kuljetuksen väheneminen aiheuttaa metotreksaattiin kohdistuvaa resistenssiä ja samaten foliinihapposuojaukseen kohdistuvaa resistenssiä, koska nämä lääkeaineet käyttävät samaa kuljetusjärjestelmää.

Folaatin estäjän, kuten metotreksaatin, tahaton yliannostus on hoidettava lääketieteellisenä hätätilanteena. Metotreksaatin ja kalsiumfolinaattisuojauksen antovälin pidentyessä kalsiumfolinaatin tehokkuus toksisuuden vastavaikuttajana vähenee.

Jos potilaalla todetaan poikkeavia laboratorioarvoja tai kliinisiä toksisuuksia, on aina selvitettävä, käyttääkö hän muita lääkkeitä, joilla on yhteisvaikutuksia metotreksaatin kanssa (esimerkiksi lääkkeitä, jotka voivat häiritä metotreksaatin eliminaatiota tai sitoutumista seerumin albumiiniin).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,3 mg (0,14 mmol) natriumia per ml.

Alle 7 ml (70 mg) annokset:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kerta-annos enintään 500 mg/m² eli 850 mg (1,7 m²:n keskimääräisellä kehon pinta-alalla):

Tämä lääkevalmiste sisältää 280,5 mg natriumia per 85 ml:n annos, joka vastaa 14 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Foolihapon estäjän (esim. trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmävalmiste, pyrimetamiini) kanssa yhdessä käytettävä kalsiumfolinaatti voi joko heikentää foolihapon estäjän tehoa tai viedä sen tehon kokonaan.

Kalsiumfolinaatti voi heikentää epilepsialääkkeiden (fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja suksinimidit) vaikutusta ja lisätä kohtaustiheyttä. (Maksametabolian lisääntyminen voi pienentää näiden entsyymejä indusoivien kouristuslääkkeiden pitoisuutta plasmassa, sillä folaatit ovat yksi kofaktoreista) (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin samanaikaisen annon on osoitettu lisäävän 5-fluorourasiilin tehoa ja toksisuutta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana oleville ja imettäville naisille ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Kalsiumfolinaatin lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty virallisia eläinkokeita. Foolihapon raskauden aikaisesta käytöstä ei ole osoitettu koituvan haitallisia vaikutuksia. Metotreksaattia saa antaa raskausaikana vain ehdottomaan käyttöaiheeseen, jossa metotreksaatin hyötyjä äidille on punnittu sikiölle mahdollisesti koituvia riskejä vasten. Jos potilaalle annetaan metotreksaattia tai muuta foolihapon estäjää raskaudesta tai imetyksestä huolimatta, kalsiumfolinaattia voi käyttää rajoituksitta metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi tai vaikutusten kumoamiseksi.

5-fluorourasiilia ei saa yleensä käyttää raskaus- ja imetyksenaikana; sama koskee kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäyttöä.

Katso myös metotreksaattia, muita foolihapon estäjiä ja 5-fluorourasiilia sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedot.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö kalsiumfolinaatti ihmisen rintamaitoon. Kalsiumfolinaattia voi käyttää rintaruokinnan aikana, jos sitä pidetään tarpeellisena hoidon käyttöaiheiden perusteella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kalsiumfolinaatin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRAn elinjärjestelmäluokkien mukaan ja niiden yleisyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$, yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Molemmat käyttöaiheet:

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot ja nokkosihottuma.

Psyykkiset häiriöt

Harvinaiset: unettomuus, agitaatio ja masennus suurten annosten jälkeen.

Hermosto

Harvinaiset: epilepsiakohtausten lisääntyminen epilepsiapotilailla (ks. myös kohta 4.5).

Ruoansulatuselimistö

Harvinaiset: maha-suolikanavan häiriöt suurten annosten jälkeen.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: kuumetta on havaittu, kun kalsiumfolinaattia on annettu injektiooliuksena.

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

Koska kalsiumfolinaatti lisää 5-fluorourasiilin aiheuttamia toksisuuksia, yleensä turvallisuusprofiili riippuu potilaalle käytettävästä 5-fluorourasiilin annostuksesta.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: hyperammonemia.

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: (vaikea) limakalvoihin kohdistuva toksisuus, limakalvotulehdus, mukaan lukien suutulehdus ja huulitulehdus. Limakalvotulehdus on johtanut kuolemaan.

Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia.

Kuukausittainen hoito:

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: oksentelu ja pahoinvointi.

5-fluorourasiilin muiden toksisuuksien (esim. neurotoksisuuden) lisääntymistä ei ole todettu.

Viikoittainen hoito:

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: ripuli (vaikea-asteinen toksisuus) ja elimistön kuivuminen. Nämä voivat johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua huomattavasti suurempia kalsiumfolinaattiannostuksia saaneilla potilailla ei ole ilmoitettu jälkiseurauksia. Liian suurten kalsiumfolinaattimäärien käyttö voi viedä foolihapon estäjien kemoterapeuttisen tehon.

5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhteiskäytössä mahdollisesti ilmenevää yliannostusta hoidetaan 5-fluorourasiilin valmisteyhteenvedossa yliannostuksesta annettujen ohjeiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, kalsiumfolinaatti; ATC-koodi: V03AF03

Vaikutusmekanismi

Kalsiumfolinaatti on 5-formyyli-tetrahydrofoolihapon kalsiumsuola. Se on foliinihapon aktiivinen metaboliitti ja välttämätön koentsyymi nukleiinihapon synteesissä solunsalpaajahoidossa.

Kalsiumfolinaattia käytetään usein vähentämään foolihapon estäjien, kuten metotreksaatin, toksisuutta ja toimimaan niiden vastavaikuttajana. Kalsiumfolinaatti ja foolihapon estäjät käyttävät samaa solukalvon kuljettajaproteiinia ja kilpailevat kuljetuksesta solun sisään, mikä stimuloi foolihapon estäjien effluksia. Kalsiumfolinaatti myös suojaa soluja foolihapon estäjien vaikutuksilta täydentämällä pienentyntä folaattivarastoa. Kalsiumfolinaatti on H4-folaatin esipelkistetty lähde; se pystyy siis ohittamaan foolihapon estäjien muodostaman esteen ja toimimaan foolihapon eri koentsyymimuotojen lähteenä.

Kalsiumfolinaattia käytetään usein myös fluoropyridiinin (5-FU) biokemialliseen muokkaamiseen 5-FU:n sytotoksisen vaikutuksen voimistamiseksi. 5-FU estää tymidylaattisyntaasia (TS), joka on tärkein pyrimidiinin biosynteesiin osallistuva entsyymi. Kalsiumfolinaatti voimistaa TS:n estoa suurentamalla solunsisäistä folaattivarastoa, mikä stabiloi 5-FU-TS-kompleksia ja lisää sen aktiivisuutta.

Laskimoon annettavaa kalsiumfolinaattia voidaan käyttää myös folaattipuutoksen ehkäisyyn ja hoitoon, silloin kun folaattipuutosta ei voida ehkäistä tai korjata suun kautta annettavalla foolihapolla. Tällainen tilanne voi syntyä esimerkiksi täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa (TPN) ja vaikeissa imeytymishäiriöissä. Kalsiumfolinaattia käytetään myös foolihapon puutteesta johtuvan megaloblastianemian hoitoon, silloin kun hoitoa ei voida antaa suun kautta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Vesiliuoksen systeeminen hyötyosuus on lihakseen annossa verrattavissa hyötyosuuteen laskimoon annossa. Seerumin huippupitoisuus (C_{max}) jää kuitenkin lihakseen annossa pienemmäksi.

Jakautuminen

Foliinihapon jakautumistilavuutta ei tiedetä.

Kanta-aineen (D/L-5-formyyli-tetrahydrofoolihapon, foliinihapon) huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 10 minuutin kuluttua laskimoon annosta.

Kun annos oli 25 mg, L-5-formyyli-THF:n AUC-arvo oli $28,4 \pm 3,5$ mg·min/l ja 5-metyyli-THF:n AUC-arvo oli 129 ± 112 mg·min/l. Inaktiivisen D-isomeerin pitoisuus on suurempi kuin L-5-formyyli-tetrahydrofolaatin.

Biotransformaatio

Kalsiumfolinaatti on rasemaatti, jonka L-muoto (L-5-formyyli-tetrahydrofolaatti, L-5-formyyli-THF) on aktiivinen enantiomeeri.

Foliinihapon päämetaboliitti on 5-metyyli-tetrahydrofoolihappo (5-metyyli-THF), jota muodostuu lähinnä maksassa ja suoliston limakalvoissa.

Eliminaatio

Aktiivisen L-muodon eliminaation puoliintumisaika on 32–35 minuuttia ja inaktiivisen D-muodon 352–485 minuuttia.

Aktiivisten metaboliittien terminaalinen puoliintumisaika on yhteensä noin 6 tuntia (laskimoon ja lihakseen annossa).

80–90 % erittyy virtsaan (5- ja 10-formyyli-tetrahydrofolaatit inaktiivisina metaboliitteina), 5–8 % ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteyhteenvedon muissa kohdissa esitettyjen tietojen lisäksi ei ole prekliinisiä tietoja, joilla olisi merkitystä kliinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuuksia on ilmoitettu kalsiumfolinaatin injisoitavien lääkemuojojen ja droperidolin, fluorourasiilin, foskarneetin ja metotreksaatin injisoitavien lääkemuojojen välillä.

Droperidoli

1. Droperidolia 1,25 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 5 mg/0,5 ml kanssa; välitön saostuminen sekoitettaessa suoraan ruiskuun 5 minuutin ajan 25 °C:ssa, mitä seurasi 8 minuutin sentrifugointi.

2. Droperidolia 2,5 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 10 mg/0,5 ml kanssa; välitön saostuminen, kun lääkkeet injisoitiin peräkkäin Y-liitokseen, ilman että Y-liittimen sivuhaaraa huuhdeltiin injektioiden välillä.

Fluorourasiili

Yleensä kalsiumfolinaattia ei saa sekoittaa samaan infuusioon fluorourasiilin kanssa saostumisriskin vuoksi. Yhdistelmä 50 mg/ml fluorourasiilia ja 20 mg/ml kalsiumfolinaattia, joko 5-prosenttisen vesi-

glukoosiliuoksen kanssa tai ilman sitä, on todettu yhteensopimattomaksi eri sekoitusmäärinä ja säilytettynä polyvinylikloridisäiliöissä 4 °C:ssa, 23 °C:ssa tai 32 °C:ssa.

Suhteessa 1:1 sekoitetun kalsiumfolinaattiliuoksen (10 mg/ml) ja fluorourasiililiuoksen (50 mg/ml) on kuitenkin osoitettu olevan yhteensopiva ja stabiili 48 tunnin ajan säilytettynä enintään 32 °C lämpötilassa valolta suojattuna.

Foskarneetti

Kun 20 mg/ml kalsiumfolinaattia ja 24 mg/ml foskarneettia on sekoitettu keskenään, on ilmoitettu liuoksen muuttumista sameaksi ja keltaiseksi.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pakkaus

2 vuotta

Laimennettuna infuusiota varten

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 28 vrk ajan 2–8 °C lämpötilassa laimennettuna 0,9 % NaCl-liuoksella 0,2 mg/ml ja 4,0 mg/ml pitoisuuksiin.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 vrk ajan 2–8 °C lämpötilassa laimennettuna 5 % glukoosiliuoksella 0,2 mg/ml pitoisuuteen sekä 28 vrk ajan 2–8 °C lämpötilassa laimennettuna 4,0 mg/ml pitoisuuteen.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saisi ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektio-/infuusionesteliuos on pakattu meripihkan väriseen tyyppin I lasista valmistettuun injektio- tai infuusiopulloon, jossa on harmaa bromobutyylimuuttimia ja alumiininen repäisyseinä.

Pakkauskoot

1, 5, 10 injektio- tai infuusiopulloa (3 ml)
1, 5, 10 injektio- tai infuusiopulloa (5 ml)
1 injektio- tai infuusiopullo (10 ml)
1 injektio- tai infuusiopullo (20 ml)
1 injektio- tai infuusiopullo (35 ml)
1 injektio- tai infuusiopullo (50 ml)
1 injektio- tai infuusiopullo (100 ml)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kalsiumfolinaatti on tarkastettava ennen antoa silmämääräisesti. Injektio-/infuusionesteliuoksen on oltava kirkasta ja kellertävää. Jos liuoksessa havaitaan sameutta tai partikkeleja, se on hävitettävä.

Laimentaminen infuusiota varten

Potilaalle milligrammoissa ilmoitettua annosta vastaava määrä 10 mg/ml kalsiumfolinaatti- injektio- /infuusionesteliuosta vedetään aseptisesti injektio- ja laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33690

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.01.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calciumfolinate Sandoz 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 10 mg folinsyra i form av kalciumfolinathydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml injektions-/infusionsvätska innehåller 3,3 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, gulaktig lösning, fri från partiklar.

pH: 7,0-8,6

Osmolaritet: 275 mOsm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalciumfolinat är indicerat:

- för att reducera toxiciteten och motverka effekterna av folatantagonister såsom metotrexat i cytotoxisk behandling och vid överdosering hos vuxna och barn. Inom cytotoxisk terapi är denna behandling känd som "Calcium Folate Rescue".
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

"Calcium Folate Rescue" vid metotrexatbehandling:

Vid val av dos och administreringsätt av kalciumfolinat, hänvisas till det aktuella protokollet för intermediär- eller högdos-metotrexatbehandlingen. Då doseringsregimen för "Calcium Folate Rescue" till stor del beror på dos och administreringsätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för metotrexatbehandlingen att bestämma doseringsregimen för "Calcium Folate Rescue"-behandlingen.

Följande riktlinjer illustrerar doseringsregimer som används för vuxna, äldre och barn:

"Calcium Folate Rescue" måste ges parenteralt till patienter med malabsorptionsyndrom eller andra gastrointestinala störningar, där enteral absorption inte kan garanteras. Doser över 25-50 mg skall ges parenteralt på grund av mättnadsbar enteral absorption av kalciumfolinat.

"Calcium Folate Rescue" är nödvändigt när metotrexat ges i doser överskridande 500 mg/m² kroppsytta, och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m² kroppsytta.

Dosering och behandlingstid för användning av kalciumfolinat beror primärt på behandlingstyp och dosering av metotrexat, förekomst av toxicitetssymtom samt på den individuella utsöndringsnivån av metotrexat. I regel skall den första dosen av kalciumfolinat på 15 mg (6-12 mg/m²) ges 12-24 timmar (senast 24 timmar) efter start av metotrexatinfusionen. Samma dos ges var sjätte timme över en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan ett byte ske till oral läkemedelsform.

Förutom administrering av kalciumfolinat är mätningar för att säkerställa snabb utsöndring av metotrexat (upprätthållande av hög urinproduktion och alkalisering av urinen) en integrerad del av ”Calcium Folate Rescue”-behandlingen. Njurfunktionen skall monitoreras genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Fyrtioåtta timmar efter start av metotrexatinfusionen, skall residualnivån av metotrexat mätas. Om residualnivån av metotrexat är > 0,5 µmol/l, bör doseringen av kalciumfolinat anpassas enligt följande schema:

Residualnivå av metotrexat i blod 48 timmar efter start av metotrexatadministreringen:	Extra kalciumfolinat som skall administreras var sjätte timme i 48 timmar eller tills dess att metotrexatnivån är under 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m ²

I kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling:

Olika regimer och doseringar har använts, utan att någon dos har fastställts som den optimala. Följande regimer har använts hos vuxna och äldre vid framskriden eller metastatisk kolorektalcancer och anges nedan som exempel. Det finns inga data beträffande användning av kalciumfolinat i kombination med 5-fluorouracil hos barn:

Behandling varannan vecka:

Kalciumfolinat 200 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar, följt av 400 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusdos samt 22-timmars infusion av 5-fluorouracil (600 mg/m²) i två på varandra följande dagar (dag 1 och 2), varannan vecka.

Veckovis behandling:

Kalciumfolinat 20 mg/m² som intravenös bolusinjektion, eller 200 till 500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar, följt av 500 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion mitt i eller vid slutet av kalciumfolinatinfusionen.

Månadsvis behandling:

Kalciumfolinat 20 mg/m² som intravenös bolusinjektion, eller 200 till 500 mg/m² som intravenös infusion under 2 timmar, omedelbart följt av 425 eller 370 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion under de fem följande dagarna.

Vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil kan modifiering av 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet vara nödvändiga, beroende på patientens tillstånd, kliniska respons och dosbegränsande toxicitet, vilket finns beskrivet i produktresumén för 5-fluorouracil. En reducering av kalciumfolinatdoseringen behövs inte.

Antalet upprepade behandlingscykler avgörs av behandlande läkare.

Antidot till folatantagonisterna trimetrexat, trimetoprim och pyrimetamin:

Trimetrexatotoxicitet:

- Förebyggande: Kalciumfolinat skall administreras dagligen under trimetrexatbehandling och i ytterligare 72 timmar efter den sista trimetrexatdosen. Kalciumfolinat kan ges antingen intravenöst i en dos om 20 mg/m² under 5 till 10 minuter var 6:e timme upp till en total dygnsdos om

80 mg/m², eller peroralt med fyra doser om vardera 20 mg/m² givet med samma tidsintervall. Dygnsdosen av kalciumfolinat skall anpassas till trimetrexats hematologiska toxicitet.

- Överdoser (kan inträffa vid trimetrexatdoser över 90 mg/m² utan samtidig administrering av kalciumfolinat): Efter utsättning av trimetrexat ges kalciumfolinat 40 mg/m² intravenöst var 6:e timme i tre dygn.

Trimetoprimtoxicitet:

- Efter utsättning av trimetoprim ges kalciumfolinat 3-10 mg/dygn, tills blodvärden normaliserats.

Pyrimetamintoxicitet:

- Vid högdosbehandling med pyrimetamin, eller långvarig behandling med låga doser, skall kalciumfolinat ges samtidigt i doser om 5-50 mg/dygn, baserat på perifera blodvärden.

Administreringsätt

Kalciumfolinat skall endast ges som intramuskulär eller intravenös injektion och får inte administreras intratekalt.

Dödsfall har rapporterats då folinsyra har administrerats intratekalt i samband med intratekal överdosering av metotrexat.

Vid intravenös administrering skall inte mer än 160 mg kalciumfolinat per minut injiceras, på grund av kalciuminnehållet i lösningen.

Vid intravenös infusion kan kalciumfolinat spädas ut med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning före användning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot kalciumfolinat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Perniciös anemi eller andra anemier orsakade av B₁₂-brist.

Gällande användning av kalciumfolinat i kombination med metotrexat eller 5-fluorouracil under graviditet och amning, se avsnitt 4.6. samt produktresuméer för metotrexat- och 5-fluorouracil-innehållande läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumfolinat skall endast ges som intramuskulär eller intravenös injektion och får inte administreras intratekalt.

Dödsfall har rapporterats då folinsyra har administrerats intratekalt i samband med intratekal överdosering av metotrexat.

Allmänt

Kalciumfolinat skall endast användas tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil under överinseende av läkare med erfarenhet av kemoterapeutisk cancerbehandling.

Behandling med kalciumfolinat kan maskera perniciös anemi och andra anemier orsakade av B₁₂-brist. Många cytotoxiska läkemedel - direkta eller indirekta DNA-synteshämmare - medför makrocytos (hydroxykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Sådan makrocytos skall inte behandlas med folinsyra.

Hos epilepsipatienter som behandlas med fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider finns en risk för ökad anfallsfrekvens, på grund av reducerad plasmakoncentration av de antiepileptiska läkemedlen. Klinisk monitorering, eventuellt inkluderande monitorering av plasmakoncentrationerna,

rekommenderas och om nödvändigt bör antiepileptika-dosen anpassas under kalciumfolinatadministreringen samt efter avslutad behandling (se även avsnitt 4.5).

Kalciumfolinat/5-fluorouracil

Kalciumfolinat kan öka risken för 5-fluorouracil-förgiftning, speciellt hos äldre och försvagade patienter. De vanligaste symtomen är leukopeni, mukositis, stomatit och/eller diarré, vilka kan vara dosbegränsande. När kalciumfolinat och 5-fluorouracil används i kombination, skall 5-fluorouracildosen reduceras i högre grad vid toxicitet än när 5-fluorouracil används ensamt. Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat bör varken initieras eller fortgå hos patienter med symtom på gastrointestinal toxicitet, oavsett svårighetsgrad, förrän alla dessa symtom fullständigt upphört.

Eftersom diarré kan vara ett tecken på gastrointestinal toxicitet, skall patienter med diarré följas noga tills symtomen fullständigt upphört. En snabb klinisk försämring kan inträffa och leda till döden. Om diarré och/eller stomatit uppkommer rekommenderas en sänkning av 5-FU-dosen, tills dess att symtomen helt har försvunnit. Äldre och patienter som på grund av sjukdom har låg fysisk funktionsförmåga är speciellt utsatta för sådan toxicitet. Därför skall extra hänsyn tas vid behandling av dessa patienter.

Hos äldre patienter och patienter som tidigare behandlats med radioterapi, rekommenderas att börja med en reducerad 5-fluorouracildos.

Kalciumfolinat får i allmänhet inte blandas med 5-fluorouracil i samma intravenösa injektion eller infusion. För ytterligare information, se avsnitt 6.2.

Kalciumnivåerna bör monitoreras hos patienter som tar kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat. Kalciumtillskott skall ges om kalciumnivåerna är låga.

Kalciumfolinat/metotrexat

För specifika detaljer om reduktion av metotrexatotoxicitet, hänvisas till produktresumén för metotrexat.

Kalciumfolinat har inga effekter på icke-hematologisk toxicitet av metotrexat såsom nefrotoxicitet, som följd av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna. Patienter med fördröjd metotrexatelimination i tidig fas, kommer troligtvis att utveckla reversibel njursvikt och andra toxiska effekter associerade med metotrexat (se produktresumén för metotrexat). Njurinsufficiens, existerande sedan tidigare eller inducerad av metotrexat, kan vara associerad med fördröjd utsöndring av metotrexat, vilket kan öka behovet av högre doser eller förlängd användning av kalciumfolinat.

Överdrivet bruk av kalciumfolinat måste undvikas, då detta kan försvaga metotrexats antitumöraktivitet, speciellt i CNS-tumörer där kalciumfolinat ackumuleras vid upprepad dosering.

Resistens mot metotrexat orsakad av nedsatt membrantransport, indikerar också resistens mot "Calcium Folate rescue", eftersom båda läkemedlen använder sig av samma transportsystem.

En oavsiktlig överdosering av en folatantagonist, såsom metotrexat, skall behandlas som en medicinsk nödsituation. Kalciumfolinats förmåga att motverka metotrexat-toxicitet avtar ju längre tid som går mellan metotrexatadministrering och "Calcium Folate Rescue".

Om onormala laboratorievärden eller klinisk toxicitet observeras, skall det utredas om patienten använder andra läkemedel, som kan interagera med metotrexat (t ex läkemedel som kan påverka utsöndringen av metotrexat eller dess bindning till serumalbumin).

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 3,3 mg (0,14 mmol) natrium per ml.

Doser under 7 ml (70 mg):

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För maximala enstaka doser på 500 mg/m², d.v.s. 850 mg (för en genomsnittlig kroppsytta på 1,7 m²):
Detta läkemedel innehåller 280,5 mg natrium per dos på 85 ml, motsvarande 14 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När kalciumfolinat ges tillsammans med en folatantagonist (t ex co-trimoxazol (trimethoprim + sulfametoxazol), pyrimetamin) kan effekten av folatantagonisten antingen reduceras eller neutraliseras fullständigt.

Kalciumfolinat kan minska effekten av anti-epileptika: fenobarbital, primidon, fenytoin och succinimider, vilket kan öka frekvensen av epileptiska anfall. (Plasmanivån av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan sänkas till följd av att den hepatiska metabolismen är ökad, eftersom folater är en av co-faktorerna.) (Se även avsnitt 4.4 och 4.8).

Samtidig administrering av kalciumfolinat och 5-fluorouracil har visats sig förstärka effekten och toxiciteten av 5-fluorouracil (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga adekvata och välkontrollerade studier har genomförts på gravida eller ammande kvinnor. Inga formella reproduktionstoxiska djurstudier med kalciumfolinat har genomförts. Det finns inga indikationer på att folsyra inducerar skadliga effekter, om det administreras under graviditetet. Vid graviditet, skall metotrexat endast ges på strikta indikationer, sedan fördelarna för modern vägts mot de möjliga riskerna för fostret. Om behandling med metotrexat eller andra folatantagonister förekommer trots graviditet eller amning, finns det inga begränsningar för användning av kalciumfolinat för att minska toxicitet eller motverka effekterna.

Användning av 5-fluorouracil är generellt kontraindicerat under graviditet och amning. Detta gäller också för användning av kalciumfolinat i kombination med 5-fluorouracil.

Vänligen se även produktresuméer för läkemedel som innehåller metotrexat, andra folatantagonister och 5-fluorouracil.

Amning

Det är okänt om kalciumfolinat passerar över till modersmjölk. Kalciumfolinat kan användas under amning när det anses nödvändigt i enlighet med indikationerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga belägg för att kalciumfolinat påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar är listade nedan efter organsystem enligt MedDRA, och frekvens definieras enligt följande frekvenskategorier: Mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$; $< 1/100$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta $< 1/10\ 000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Båda terapeutiska indikationerna:

Immunsystemet

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner, inklusive anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner och urtikaria.

Psykiska störningar

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: ökad anfallsfrekvens hos epileptiker (se även avsnitt 4.5).

Magtarmkanalen

Sällsynta: gastrointestinala störningar efter höga doser.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber har observerats efter administrering av kalciumfolinat som injektionvätska, lösning.

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

I allmänhet är säkerhetsprofilen beroende av regimen för 5-fluorouracil, på grund av förstärkt 5-fluorouracilinducerad toxicitet.

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hyperammonemi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: benmärgssvikt, inklusive fall med dödlig utgång.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: (svår) toxicitet som riktas på slemhinnorna, mukosit, inklusive stomatit och keilit. Dödsfall har inträffat till följd av mukosit.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: palmar-plantar erytrodysestesi.

Månadsvis behandling:

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga: kräkningar och illamående.

Ingen förstärkning av andra 5-fluorouracilinducerade förgiftningssymtom (t ex neurotoxicitet).

Veckovis behandling:

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga: diarré med högre grad av toxicitet och dehydrering, resulterande sjukhusinläggning och även död.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga följdtilstånd har rapporterats hos patienter som har fått signifikant mer kalciumfolinat än den rekommenderade doseringen. Överdoserings av kalciumfolinat kan dock upphäva den kemoterapeutiska effekten av folatantagonister.

Skulle överdosering av kombinationen 5-fluorouracil och kalciumfolinat inträffa, följs instruktionerna för överdosering av 5-FU.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling; ATC-kod: V03AF03.

Verkningsmekanism

Kalciumfolinat är kalciumsaltet av 5-formyl-tetrahydrofolsyra, som är en aktiv metabolit av folinsyra och ett essentiellt coenzym i nukleinsyrasyntesen vid cytotoxisk behandling.

Kalciumfolinat används frekvent för att reducera toxicitet och motverka effekten av folatantagonister såsom metotrexat. Kalciumfolinat och folatantagonister använder samma bärare för membrantransport och konkurrerar om transport in i cellen, vilket stimulerar efflux av folatantagonister. Kalciumfolinat skyddar också cellerna från effekterna av folatantagonisterna genom att fylla upp poolen av reducerat folinat. Kalciumfolinat fungerar som en pre-reducerad källa för H4-folat. Därför kan folatantagonistblockaden kringgås och kalciumfolinat fungera som en källa för olika co-enzymformer av folsyra.

Kalciumfolinat används också frekvent vid biokemisk modulering av fluoropyridin (5-fluorouracil) för att förstärka dess cytotoxiska aktivitet. 5-fluorouracil hämmar tymidylatsyntas (TS), ett essentiellt enzym för biosyntes av pyrimidin. Kalciumfolinat förstärker TS-inhibering genom att öka den intracellulära folatpoolen och stabiliserar därmed 5-fluorouracil-TS-komplexet och ökar aktiviteten.

Kalciumfolinat kan ges intravenöst vid förebyggande och behandling av folatbrist, när denna inte kan förebyggas eller korrigeras med oralt administrerad folsyra. Detta kan vara fallet vid total parenteral nutrition och svår malabsorption. Det är också indicerat vid behandling av megaloblastisk anemi som beror på folsyrabrist, när oral administrering inte är möjlig.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den systemiska biotillgängligheten efter intramuskulär administrering av vattenlösningen är jämförbar med intravenös administrering. Dock erhålls lägre maximala serumnivåer (C_{max}).

Distribution

Distributionsvolymen för folinsyra är inte känd.

Maximal serumkoncentration för modersubstansen (D/L-5-formyltetrahydrofolsyra (folinsyra)) nås 10 minuter efter i.v. administrering.

AUC för L-5-formyl-THF och 5-metyl-THF var $28,4 \pm 3,5$ mg*min/l och 129 ± 112 mg*min/l efter en dos på 25 mg. Den inaktiva D-isomeren förekommer i högre koncentrationer än L-5-formyltetrahydrofolat.

Metabolism

Kalciumfolinat är ett racemat, där L-formen (L-5-formyl-tetrahydrofolat, L-5-formyl-THF) är den aktiva enantiomeren.

Huvudmetaboliten av folinsyra är 5-metyltetrahydrofolsyra (5-metyl-THF), som främst bildas i levern och i den intestinala mukosan.

Eliminering

Halveringstiden för den aktiva L-formen är 32-35 minuter och 352-485 minuter för den inaktiva D-formen.

Den totala terminala halveringstiden för de aktiva metaboliterna är ca 6 timmar (efter intravenös och intramuskulär administrering)

80-90 % utsöndras via urinen (5- och 10-formyltetrahydrofolat inaktiva metaboliter) och 5-8 % via feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Utspädd saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibilitet har rapporterats mellan injektionsformen av kalciumfolinat och injektionsformerna av droperidol, fluorouracil, foskarnet och metotrexat.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml tillsammans med kalciumfolinat 5 mg/0,5 ml gav omedelbar fällning vid direkt tillsats och blandning i spruta i 5 minuter vid 25 °C, följt av centrifugering i 8 minuter.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml tillsammans med kalciumfolinat 10 mg/0,5 ml gav omedelbar fällning när läkemedlen injicerades efter varandra i en Y-port utan att denna sköljdes mellan injektionerna.

Fluorouracil

Kalciumfolinat får i allmänhet inte blandas i samma infusionslösning som fluorouracil, eftersom fällning kan bildas. Fluorouracil 50 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml, med eller utan 5 % glukos i vatten, har visat sig vara inkompatibla när de blandats i olika mängder och förvarats i polyvinylkloridbehållare vid 4 °C, 23 °C eller 32 °C.

En 1:1 blandning av kalciumfolinatlösning (10 mg/ml) och fluorouracillösning (50 mg/ml) har visats vara kompatibel och stabil i 48 timmar vid förvaring i högst 32 °C i skydd från ljus.

Foskarnet

Vid blandning av foskarnet 24 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml har en grumlig gul lösning rapporterats.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad

2 år.

Efter spädning för infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 28 dagar vid 2–8 °C efter spädning med 0,9 % natriumklorid till koncentrationer på 0,2 mg/ml och 4,0 mg/ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 4 dagar vid 2–8 °C efter spädning med 5 % glukos till en koncentration på 0,2 mg/ml och i 28 dagar vid 2–8 °C efter spädning till en koncentration på 4,0 mg/ml.

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om så inte sker är förvaringstiderna och förvaringsförhållandena före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 °C, om inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad injektionsflaska av typ I glas med en grå propp av brombutylgummi och en aluminiumförsegling med ett flip-off lock.

Förpackningsstorlekar

1 injektionsflaska, 5 och 10 injektionsflaskor med 3 ml
1 injektionsflaska, 5 och 10 injektionsflaskor med 5 ml
1 injektionsflaska med 10 ml
1 injektionsflaska med 20 ml
1 injektionsflaska med 35 ml
1 injektionsflaska med 50 ml
1 injektionsflaska med 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering skall kalciumfolinatlösningen inspekteras visuellt. Injektions-/infusionsvätska, lösning skall vara klar och gulaktig. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar skall den kasseras.

Spädning för infusion

Baserat på den dos (angiven som mg) som patienten ordinerats ska motsvarande mängd 10 mg/ml kalciumfolinat injektions-/infusionsvätska, lösning dras aseptiskt upp från injektionsflaskan (- flaskorna) och sedan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33690

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.01.2021