

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calciumfolinat Ebewe 10 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää kalsiumfolinaattipentahydraattia määrän, joka vastaa 10 mg foliinihappoa vesiliuoksessa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Natrium (3 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: kirkas, kellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Metotreksaattihoidon antidoottina, neutralisoimaan solunsalpaajahoidon foolihappoantagonistisia vaikutuksia. Terveiden solujen suojaaminen keski- tai korkea-annoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä metotreksaatin eliminaation viivästyessä ja aiheuttaessa pysyvästi korkean metotreksaattipitoisuuden seerumissa. Pitkälle edennyt colorektaalisyöpä ja vaiheen III paksusuolisyövän adjuvanttihoito yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Kalsiumfolinaatti annostellaan parenteraalisesti (injektiona lihakseen, infuusiona tai injektiona laskimoon).

Kalsiumfolinaatilla suojaaminen toteutetaan parenteraalisesti potilaille, jotka kärsivät aliravitsemuksesta tai ruoansulatuskanavan häiriöistä (esim. pahoinvointi, ripuli, suolitukos), jolloin suolistosta tapahtuvaa imeytymistä ei voida taata.

#### Annostus

Foolihappoantagonistien haittavaikutusten ja myrkytystilojen hoidossa:

Kalsiumfolinaattihoito aloitetaan heti, kun toksiset vaikutukset havaitaan. Annoksen suuruus riippuu luuydinpression vaikeusasteesta; normaali annostus on 3-6 mg 1-2 kertaa päivässä lihaksensisäisesti, kunnes verenkuva normalisoituu.

#### **Metotreksaattihoidon yhteydessä:**

Massiivisessa metotreksaattihoidossa (> 1 g) Calciumfolinat Ebewe -annostelu vaihtelee metotreksaatin eliminaation mukaan ja siksi on välttämätöntä seurata seerumin metotreksaattipitoisuutta. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja virtsan pH:n tulee olla yli 7.

Massiivisessa metotreksaattihoidossa kalsiumfolinaatilla suojaaminen aloitetaan 24 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloituksesta ja suuntaa antavana annostuksena voidaan käyttää seuraavaa: 120 mg Calciumfolinat Ebewe i.m. tai i.v. annetaan useassa erässä 12-24 tunnin aikana. Seuraavien 48 tunnin aikana annetaan 12-15 mg i.m. tai i.v. joka 6. tunti. Jos metotreksaattipitoisuus 24 tunnin kuluttua on yli 2

$\times 10^{-5}$  M tai 48 tunnin kuluttua yli  $2 \times 10^{-6}$  M, on Calciumfolinat Ebewe -annosta nostettava ja se annetaan intravenoosisti. Jos metotreksaattipitoisuus 72 tunnin kuluttua on yli  $2 \times 10^{-7}$  M, annetaan vielä seuraavien 24 tunnin aikana 15 mg Calciumfolinat Ebewe i.v. joka 6. tunti. Calciumfolinat Ebewen anto lopetetaan, kun seerumin metotreksaattipitoisuus on laskenut alle  $5 \times 10^{-8}$  M.

#### **Foolihappoantagonistien yliannostuksessa:**

Calciumfolinat Ebewe -annoksen tulee olla suurempi tai yhtä suuri kuin potilaan saama foolihappoantagonistin annos. Calciumfolinat Ebewe -hoito on aloitettava tunnin kuluessa myrkytyksen tapahtumisesta.

#### **Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:**

Calciumfolinat Ebewe annetaan  $200 \text{ mg/m}^2$  hitaana laskimonsisäisenä injektiona vähintään 3 minuutin kuluessa, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia  $370 \text{ mg/m}^2$  laskimonsisäisenä injektiona. Hoito toistetaan päivittäin 5 päivän ajan. Viiden päivän hoitajakso voidaan antaa 4 viikon (28 päivän) välein 2 kertaa ja sen jälkeen antoväli on 4-5 viikkoa (28-35 päivää), sikäli kun potilas on toipunut edellisen hoidon toksisista vaikutuksista.

5-fluorourasiiliannosta tulee muuttaa sen mukaan, miten potilas on sietänyt edellistä hoitajaksoa.

Päivittäistä 5-fluorourasiiliannosta tulee alentaa 20 % niillä potilailla, jotka saivat kohtalaisia hematologisia ja gastrointestinaalisia haittavaikutuksia edellisen hoidon aikana ja 30 % niillä potilailla, joiden haittavaikutukset olivat vakavia.

Potilaille, joille edellinen hoitajakso ei aiheuttanut toksisia vaikutuksia, voidaan antaa 10 % korkeampi 5-fluorourasiiliannos. Calciumfolinat Ebewe -annosta ei tarvitse muuttaa.

Calciumfolinat Ebewe/5-fluorourasiili-kombinaatiolla hoidettavien potilaiden verenkuvaa on kontrolloitava ennen jokaista hoitoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pernisioösiemia (jos, se on seurausta hematologisesta remissiosta) ja muut  $B_{12}$ -vitamiinin puutteesta johtuvat anemiat.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Syvälliset tiedot antineoplastisista kemoterapeuteista ja edellytykset seuranta- ja turvatoimenpiteille ovat välttämättömiä.

Foolihapon tai kalsiumfolinaatin käyttö  $B_{12}$ -vitamiinin puutteesta johtuvan megaloplastisen anemian (esim. pernisiösiemia) yhteydessä voi aiheuttaa hematologisen remission etenemisen varsinaiseen sairauteen tai neurologisiin oireisiin.

Tämä lääke sisältää natriumia 3 mg per ml. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kalsiumfolinaatti voi aiheuttaa foolihappoantagonistien tehon heikkenemistä tai täydellistä kumoutumista (esim. trimetopriini + sulfametoksatsoli).

Kalsiumfolinaatti voi aiheuttaa 5-fluorourasiilin sytotoksisten vaikutusten lisääntymistä.

Kalsiumfolinaatti voi vähentää anti epileptisten aineiden tehoa (fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja suksiinimidi).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskauden ja imetyksen aikana kalsiumfolinaattia tulisi käyttää ainoastaan tarkasti indikoiduissa tapauksissa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

## 4.8 Haittavaikutukset

### **Kaikki käyttöaiheet**

#### Immuunijärjestelmä

*Hyvin harvinainen (<1/10 000):* Allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset / anafylaktiset reaktiot, ja urtikaria.

#### Psyykkiset häiriöt

*Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1 000):* Unettomuus, kiihtyneisyys ja masennus suurten annosten jälkeen.

#### Ruoansulatuselimistö

*Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1 000):* Ruoansulatuskanavan oireet suurten annosten jälkeen.

#### Hermosto

*Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1 000):* Epileptisten kohtausten lisääntyminen (ks. myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100):* Kuumetta on havaittu, kun kalsiumfolinaattia on annettu injektio-olioksena.

### **Vain yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa**

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili on riippuvainen käytetystä 5-fluorourasiilin annostuksesta johtuen lisääntyneistä toksisuuksista, jotka ovat 5-fluorourasiilin indusoimia.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):* Hyperammonemia.

#### Veri ja imukudos:

*Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ):* Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ):* Limakalvotulehdus, mukaan lukien suutulehdus ja huulitulehdus. Limakalvotulehdus on johtanut kuolemaan.

#### Iho ja ihonalainen kudos:

*Yleinen ( $\geq 1/100$ , <1/10):* Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia.

### **Kuukausittain annettava hoito:**

#### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ):* Oksentelu ja pahoinvointi.

Muiden 5-fluorourasiilin toksisten vaikutusten (esimerkiksi neurotoksisuuden) lisääntymistä ei ole todettu.

### **Viikoittain annettava hoito:**

#### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ):* Ripulia korkeampien toksisuuksien yhteydessä ja kuivumista, joka johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

Ei tiedossa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: myrkytysten, yliannostusten ym. hoitoon käytettävät valmisteet, sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet.  
ATC-koodi: V03AF03

Foliinihappo (5-formyyli-tetrahydrofoolihappo) on ravitsemuksellisesti ihmiselle välttämätön foolihapon aktiivimuoto. Se osallistuu useisiin metabolisiin tapahtumiin esim. puriinin synteesiin, pyrimidiinin synteesiin ja aminohappometaboliaan.

Metotreksaatti inhiboi kompetetiivisesti dihydrofolaattireduktaasia ja siten ehkäisee pelkistettyjen folaattien muodostumista solussa. Tämän seurauksena se inhiboi DNA, RNA ja proteiinisynteesiä.

Kalsiumfolinaatista vapautunut foliinihappo muuttuu nopeasti aktiiviseksi 5-metyyli-tetrahydrofoolihapoksi (kalsiumfolinaatti rescue). Toisin kuin foolihappoa, foliinihappoa (leukovoriini) ei tarvita dihydrofolaattireduktaasin toiminnassa. Sen takia dihydrofolaattireduktaasin salpaajilla ei ole vaikutusta foliinihappoon.

Metotreksaatin vaikutus riippuu pääasiassa solujen jakautumisnopeudesta ja sen takia sytostaattinen vaikutus kohdistuu nopeasti kasvavaan kudokseen, kasvainkudoksen lisäksi myös muihin nopeasti lisääntyviin kudoksiin (iho ja limakalvot, hematopoieettinen luuydin, sukupuolirauhaset). Näitä tärkeitä kudoksia ja elimiä voidaan suojata metotreksaatin sellulaariselta toksisuudelta kalsiumfolinaatin avulla. Kalsiumfolinaatti tehostaa fluorourasiilin terapeuttisia ja toksisia vaikutuksia.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesti annettuna kalsiumfolinaatti imeytyy nopeasti ja lähes täysin. Se läpäisee veriaivoesteen ja suuria määriä löydetään maksasta. Pääasiällisin kalsiumfolinaatin metaboliatuote on 5-metyyli-tetrahydrofoolihappo, jota muodostuu pääasiassa maksassa ja suolen limakalvolla.

Aktiivien metaboliittien puoliintumisaika on noin 6 tuntia (annosteltuna laskimoon tai lihakseen).

Vaikutuksen alku:

- oraalinen annostus: 20-30 minuuttia
- intramuskulaarinen annostus: 10-20 minuuttia
- intravenöösi annostus: alle 5 minuuttia

Vaikutuksen kesto on kaikilla annostelutavoilla annosteltuna noin 3-6 tuntia.  
Erittyminen tapahtuu 80-90 %:sti virtsaan, 5-8 %:sti ulosteisiin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Laskimoon annosteltuna LD<sub>50</sub> -arvo rotilla on ollut 1050 mg/kg ja alhaisin toksinen annos 681 mg/kg (rottien liikkuvuus ja lihasjännitys laski). Alhaisin letaaliannos (1000 mg/kg) on aiheuttanut mydriaasia ja toonis-kloonisia kouristuksia.

Krooninen toksisuus:

Eläimillä ei ole tutkittu kroonista toksisuutta. Kalsiumfolinaatin kroonisesta toksisuudesta kliinisessä käytössä ei ole ilmennyt merkkejä.

Teratogeenisyys:

Foolihapolla ei ole todettu olevan teratogeenisiä (rotilla tehty tutkimus) eikä luuston tai sisäelinten epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia (tutkittu 318 sikiöllä).

Mutageenisuus/karsinogeenisyys:

Ajatellen foolihapon ja foliinihapon (aktiivi metaboliitti) fysiologista tarpeellisuutta on hyvin epätodennäköistä, että niillä olisi mutageenisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Kalsiumfolinaattiliuosta ei tule sekoittaa vetykarbonaattia sisältävän infuusioliuoksen kanssa, koska yhdistelmä on kemiallisesti pysymätön.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Laimennetun liuoksen (5 % glukoosiliuos tai 0,9 % natriumkloridiliuos) fysikaalis-kemiallinen säilyvyys on 24 tuntia suojaamattomana valolta.

Laimennettu liuos tulee pyrkiä käyttämään välittömästi. Mikäli liuosta ei käytetä heti, sen mikrobiologinen säilyvyys on 24 tuntia jääkaapissa (2°C - 8°C).

### **6.4 Säilytys**

Säilytetään jääkaapissa (2°C - 8°C). Poista liuos injektiopulloista juuri ennen käyttöä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ruskeat lasiset (tyyppi I) injektiopullot, pakattuna pahvipakkauksiin.

Injektiopullo 5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 35 ml, 40 ml, 50 ml ja 100 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Kalsiumfolinaatti-infuusioliuos valmistetaan laimentamalla 0,9 % fysiologisella suolaliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella. Lopullisen liuoksen pH ei saa olla alle 6,5. Laimennetun liuoksen fysikaalis-kemiallinen säilyvyys on 24 tuntia suojaamattomana valolta. Laimennettu liuos tulee pyrkiä käyttämään välittömästi. Mikäli liuosta ei käytetä heti, sen mikrobiologinen säilyvyys on 24 tuntia jääkaapissa (2°C - 8°C).

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG  
Mondseestrasse 11  
A-4866 Unterach  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

13371

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.11.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.10.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02.07.2018