

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Antrex 15 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää kalsiumfolinaattia määrän, joka vastaa 15 mg:aa foliinihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 141,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Kellertävän valkoinen, pyöreä (Ø 9 mm), suora, jakourteellinen, päällystämätön tabletti, jossa jakourteen yläpuolella kaiverrus "C" ja alapuolella "F". Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- foolihapon puutteesta johtuva megaloblastinen anemia
- terveiden solujen suojaaminen metotreksaatin toksisilta vaikutuksilta massiivisen metotreksaattihoidon yhteydessä
- paikallisiin imusolmukkeisiin, tai laajemmalle levinneen paksusuolen ja peräsuolen syövän hoito yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Foolihapon puutteesta johtuvan megaloblastisen anemian hoito

Annostus on yksilöllinen. Malabsorptiossa voidaan käyttää oraalisia annoksia 15 mg:aan asti. Intramuskulaarisesti annettuna suurempien annosten kuin 1 mg ei ole osoitettu lisäävän tehoa.

Hoitoa jatketaan kliinisen hoitovasteen mukaan määräytyvällä alhaisemmalla annoksella, kunnes verenkuva on normaali ja kliiniset oireet hävinneet.

Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidon yhteydessä

Koska kalsiumfolinaattisuojauksen annostelu riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keskisuuriin ja suurin annoksiin, metotreksaattihoidon protokolla määrää kalsiumfolinaattisuojauksen annostuksen. Siksi kalsiumfolinaatin annostuksen ja antotavan on parasta perustua keskisuuri- ja suuriannoksiseen metotreksaattiprotokollaan.

Esimerkkejä aikuisilla, vanhuksilla ja pediatriassa käytettävistä annoksista:

Kalsiumfolinaattisuojaus tulee antaa parenteraalisesti potilaille, joilla on imeytymishäiriö tai jokin muu häiriö ruuansulatuskanavassa, joka tekee imeytymisen suolistosta epävarmaksi. Annokset, jotka

ylittävät 25–50 mg tulee antaa parenteraalisesti, koska kalsiumfolinaatin imeytyminen suolistosta on kyllästynyt.

Kalsiumfolinaattihoito on välttämätön jos metotreksaattia annetaan annoksina, jotka ylittävät 500 mg/m² ruumiin pinta-alasta, ja sitä tulee harkita annoksilla 100–500 mg/m² ruumiin pinta-alasta.

Kalsiumfolinaattisuojausten annostelu ja hoidon kesto riippuvat ensisijaisesti metotreksaattihoitoon tyypistä ja annostelusta, toksisten oireiden ilmenemisestä sekä yksilöllisestä metotreksaatin poistumisesta elimistöstä. Sääntönä pidetään, että ensimmäinen kalsiumfolinaattiannos on 15 mg (6–12 mg/m²) ja että se annetaan 12–24 tunnin kuluessa (viimeistään 24 tunnin kuluttua) metotreksaatti-infuusion alkamisesta. Sama annos annetaan joka kuudes tunti yhteensä 72 tunnin ajan. Usean parenteraalisen annoksen jälkeen voidaan siirtyä suun kautta otettavaan lääkehoitoon.

Kalsiumfolinaatin antamisen lisäksi keskeinen osa kalsiumfolinaattisuojaushoidosta on, että metotreksaatin nopea poistuminen elimistöstä varmistetaan (virtsanerityksen pitäminen korkealla sekä virtsan alkalisointi). Munuaisten toimintaa tulee seurata päivittäin mittaamalla seerumin kreatiniinipitoisuus.

48 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloittamisesta tulee metotreksaatin jäännöspitoisuus mitata. Jos metotreksaattipitoisuus on > 0,5 mikromol/litra, tulee kalsiumfolinaatin annostelu toteuttaa seuraavan taulukon mukaisesti:

Veressä jäljellä oleva metotreksaattimäärä 48 tunnin kuluttua metotreksaattihoitoon aloittamisesta:	Kalsiumfolinaattimäärä, joka annetaan joka kuudes tunti 48 tunnin ajan tai kunnes metotreksaatin taso on laskenut alle 0,05 mikromol/litra:
≥ 0,5 mikromol/litra	15 mg/m ²
≥ 1,0 mikromol/litra	100 mg/m ²
≥ 2,0 mikromol/litra	200 mg/m ²

Kalsiumfolinaatin käyttö 5-fluorourasiilin ja sen johdannaisten kanssa

Kalsiumfolinaattia voidaan käyttää 5-fluorourasiilin tai sen johdannaisten kanssa erityisesti ruuansulatuskanavan syöpien hoidossa. Riippuen hoitokaaviosta kalsiumfolinaattia annetaan yleensä 20–500 (600) mg/m²/vrk i.v. tai 20–30 mg/m² p.o. kerta-annoksina joko 0,5–1 tuntia ennen sytostaattia (p.o.) tai samaan aikaan (i.v.).

Erilaisia annosteluyhdistelmiä on kokeiltu, ilman että mikään olisi osoittautunut optimaaliseksi.

Seuraavaa annostelua on käytetty aikuisilla ja vanhuksilla pitkälle edenneen metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa. Annostelu esitetään esimerkkien muodossa. Näiden yhdistelmien käytöstä pediatriassa potilailla ei ole tietoa.

Kahdesti kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 200 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin aikana, jonka jälkeen annetaan bolusinjektiona 400 mg/m² 5-FU:a sekä 22 tunnin infuusio 5-FU:a (600 mg/m²) kahtena peräkkäisenä päivänä joka toinen viikko päivinä 1 ja 2.

Viikoittain tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200–500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 2 tunnin aikana sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona puolivälissä kalsiumfolinaatti-infuusiota tai sen lopussa.

Kerran kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200–500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin aikana, jonka jälkeen annetaan välittömästi 5-fluorourasiilia annostuksella 425 mg/m² tai 370 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona viitenä peräkkäisenä päivänä.

Yhdistelmähoitossa 5-fluorourasiilin kanssa saattaa 5-fluorourasiilin annostuksen ja hoitovapaiden aikojen muokkaaminen olla välttämätöntä, riippuen potilaan kunnosta, kliinisestä vasteesta sekä 5-

fluorourasiilin tuotetiedoissa mainitusta annostusta rajoittavasta toksisuudesta. Kalsiumfolinaatin annostuksen pienentäminen ei ole tarpeen.

Hoitojaksojen lukumäärä on lääkärin harkinnassa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- pernisioidi anemia tai muu anemia, joka johtuu B₁₂-vitamiinin puutteesta.

Kalsiumfolinaatin yhteiskäyttö metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imettämisen aikana, ks. kohta 4.6 sekä valmisteyhteenvedot metotreksaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävistä lääkkeistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Kalsiumfolinaattia tulisi käyttää yhdessä metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa ainoastaan sellaisen lääkärin suorassa valvonnassa, jolla on kokemusta syövän kemoterapiahoitoon käytettävistä aineista.

Hoito kalsiumfolinaatilla saattaa peittää alleen pernisioidin anemian tai muun B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian.

Monet sytotoksiset lääkeaineet – suoraan tai epäsuoraan DNA:n synteesiä estävät – aiheuttavat makrosytoosia (hydroksikarbamidi, sytarabini, merkaptopuriini, tioguaaniini). Tällaista makrosytoosia ei tule hoitaa foolihapolla.

Hoidettaessa epilepsiapotilaita, jotka käyttävät fenobarbitaalia, fenytoiinia, primidonia tai suksimideja, on olemassa riski, että kohtausten esiintyvyys lisääntyy johtuen antiepileptisten aineiden plasmapitoisuuden laskusta. Kliininen seuranta, mahdollisesti plasman pitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa antiepileptisen lääkkeen annoksen muuttaminen kalsiumfolinaatin antamisen aikana sekä antamisen loputtua, on suositeltavaa (ks. myös kohta 4.5).

Kalsiumfolinaatti/5-fluorourasiili

Kalsiumfolinaatti saattaa lisätä 5-fluorourasiilin toksisten vaikutusten riskiä erityisesti iäkkäillä heikkokuntoisilla potilailla. Yleisimmät ilmenemismuodot, jotka saattavat olla annostusta rajoittavia, ovat leukopenia, mukosiitti, stomatiitti ja/tai ripuli. Kun kalsiumfolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, on 5-fluorourasiilin annostusta muutettava useammassa tapauksissa kuin jos 5-fluorourasiilia käytetään yksin.

Yhdistettyä 5-fluorourasiili/kalsiumfolinaattihoitoa ei tulisi aloittaa eikä jatkaa, jos potilaalla on gastrointestinaalisen toksisuuden oireita, riippumatta niiden vakavuusasteesta, kunnes kaikki oireet ovat täysin kadonneet.

Koska ripuli saattaa olla merkki gastrointestinaalisesta toksisuudesta, potilaita joilla esiintyy ripulia tulee valvoa huolellisesti kunnes oireet ovat kadonneet kokonaan, koska nopea kliinisen tilan heikentyminen saattaa johtaa kuolemaan. Jos ripulia ja/tai stomatiittia ilmenee, on suositeltavaa alentaa 5-FU:n annosta, kunnes oireet ovat kokonaan kadonneet. Erityisesti iäkkäät potilaat, joilla on sairaudesta johtuva heikko fyysinen suorituskyky, ovat alttiina näille toksisille vaikutuksille. Tämän vuoksi näitä potilaita hoidettaessa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Vanhuksilla ja potilailla, jotka ovat läpikäyneet alustavan sädehoidon, on suositeltavaa aloittaa hoito alennetulla 5-fluorourasiiliannoksella.

Kalsiumpitoisuuksia tulee seurata potilailla, jotka saavat yhdistettyä 5-fluorourasiili/kalsiumfolinaattihoitoa, ja kalsiumlisää tulee antaa, jos arvot ovat matalat.

Kalsiumfolinaatti/metotreksaatti

Yksityiskohtaisten tietojen osalta metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi viitataan metotreksaatin valmisteyhteenvetoon.

Kalsiumfolinaatilla ei ole vaikutusta metotreksaatin ei-hematologiseen toksisuuteen kuten nefrotoksisuuteen, joka johtuu metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostumisesta munuaisiin. Potilaille, joilla ilmenee myöhästynyt ensivaiheen metotreksaatin eliminoituminen, kehittyy todennäköisesti palautuva munuaisten vajaatoiminta sekä kaikki metotreksaattiin liittyvät toksiset reaktiot (ks. metotreksaatin valmisteyhteenveto). Jo olemassa oleva tai metotreksaatin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta on mahdollisesti yhteydessä viivästyneeseen metotreksaatin poistumiseen ja voi lisätä tarvetta nostaa kalsiumfolinaatin annostusta tai pitkittää sen käyttöä.

Ylisuuria kalsiumfolinaattiannoksia tulee välttää, sillä ne saattavat vaikuttaa metotreksaatin kasvaimen vastaiseen aktiiviteettiin erityisesti keskushermoston kasvaimissa, joihin kalsiumfolinaatti akkumuloituu toistuvien annosten jälkeen.

Metotreksaattiin kohdistuva resistenssi solukalvon läpi tapahtuvan kuljetuksen vähentymisen takia merkitsee myös foliinihapposuojaukseen kohdistuvaa resistenssiä, koska aineet jakavat saman kuljetusmekanismin.

Vahingossa tapahtunut foolihappoantagonistin, esimerkiksi metotreksaatin, yliannostus tulisi hoitaa lääketieteellisenä hätätapauksena. Kun aikaväli metotreksaatin ja kalsiumfolinaattisuojauksen antamisen välillä pitenee, vähenee kalsiumfolinaatin tehokkuus toksisuuden vastavaikuttajana.

Havaittaessa epänormaaleja laboratoriolöydöksiä tai toksisuutta kliinisesti, tulisi aina huomioida mahdollisuus, että potilas käyttää muita lääkkeitä, jotka ovat interaktiivisia metotreksaatin kanssa (esimerkiksi lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa metotreksaatin eliminoitumiseen tai sen sitoutumiseen seerumin albumiiniin).

Tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Annettaessa kalsiumfolinaattia yhdessä foolihappoantagonistien kanssa (esimerkiksi kotrimoksatsoli, pyrimetamiini) saattaa foolihappoantagonistin vaikutus heiketä tai kadota kokonaan.

Kalsiumfolinaatti saattaa heikentää epilepsialääkkeiden fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja suksimidien tehoa sekä lisätä kohtausten esiintyvyyttä (entsyymiä indusoivan kouristuslääkkeen pitoisuuden voidaan todeta vähenevän plasmassa, koska maksametabolia lisääntyy, sillä folaatit ovat kofaktoreita) (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Kloramfenikolin ja foolihapon samanaikainen käyttö voi aiheuttaa foolihapon hematopoeettisen tehon heikkenemistä folaattivajepotilailla.

Samanaikaisen kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin antamisen on todettu lisäävän 5-fluorourasiilin tehoa ja toksisuutta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Eläimillä tehtyjä virallisia reproduktiotoksisuustutkimuksia ei ole tehty kalsiumfolinaatilla. Ei ole viitteitä siitä, että kalsiumfolinaatilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauden aikana annettuna. Raskauden aikana metotreksaattia tulisi antaa vain tarkoin indikaatioin, jolloin lääkkeen hyödyt äidille arvioidaan suhteessa sikiöön kohdistuviin riskeihin. Mikäli metotreksaatti- tai muu folaattiantagonistihoido (ks. kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedot) toteutetaan raskaudesta huolimatta, ei ole olemassa mitään rajoituksia kalsiumfolinaatin käytölle toksisuuden tai muiden oireiden vaikutusten vähentämiseksi.

5-fluorourasiilin käyttö on yleensä kontraindisoitu raskauden ja imettämisen aikana; tämä pätee myös kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytölle.

Ks. myös metotreksaattia, muita folaattiantagonisteja ja 5-fluorourasiilia sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvedot.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö kalsiumfolinaatti ihmisen rintamaitoon. Kalsiumfolinaattia voidaan käyttää imettämisen aikana, jos se terapeuttisten indikaatioiden perusteella katsotaan tarpeelliseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole todettu.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikki terapeuttiset indikaatiot:

Haittavaikutusten yleisyysluokat 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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, käsittäen myös anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot ja urtikarian
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, levottomuus sekä masennus suurten annosten jälkeen	
Hermosto		Epileptisten kohtausten lisääntyminen (ks. myös kohta 4.5)	
Ruuansulatuselimistö		Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt suurten annosten jälkeen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumetta on havaittu, kun kalsiumfolinaattia on annettu		

	injektioliuksena	
--	------------------	--

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperammonemia
Iho ja ihonalainen kudos		Käsi-jalkaoireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Limakalvotulehdus, mukaan lukien suutulehdus ja huulten tulehdus. Limakalvotulehdus on johtanut kuolemaan.		

Kuukausittain annettava hoito:

	Hyvin yleinen
Ruuansulatuselimistö	Oksentelu ja pahoinvointi

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

Viikoittain annettava hoito:

	Hyvin yleinen
Ruuansulatuselimistö	Ripulia korkeampien toksisuuksien yhteydessä ja dehydraatiota, joka 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Raportoituja jälkitautiltapauksia potilaista, jotka ovat saaneet huomattavasti suositeltuja suurempia kalsiumfolinaattinoksia, ei ole. On kuitenkin mahdollista, että suuret määrät kalsiumfolinaattia saattavat mitätöidä foolihappoantagonistien kemoterapeuttisen vaikutuksen.

Kalsiumfolinaatille ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava tarpeellisin tukitoimin. Jos yliannostus on tapahtunut 5-fluorourasiilihoidon yhteydessä, on noudatettava 5-fluorourasiilin yliannostushoito-ohjeita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Kalsiumfolinaattia käytetään usein vähentämään folaattiantagonistien, kuten metotreksaatin, toksisuutta ja vastavaikuttamaan niiden vaikutuksia. Kalsiumfolinaatti ja folaattiantagonistit jakavat saman soluseinämän kuljettaja-aineen ja kilpailevat kuljetuksesta solun sisälle, stimuloiden folaattiantagonistien virtausta. Kalsiumfolinaatti suojaa myös soluja folaattiantagonistin vaikutuksilta täyttämällä folaattivaraston. Kalsiumfolinaatti toimii esiredusoivana H4-folaatin lähteenä; se voi näin ollen ohittaa folaattiantagonistiesteet ja tarjota lähteen erilaisille foolihapon koentsyymimuodoille.

Kalsiumfolinaattia käytetään myös usein fluoropyridiiniin (5-FU) biokemialliseen muokkaamiseen, sen solumyrkyllisen aktiviteetin lisäämiseksi. 5-FU ehkäisee tymidylaattisynteesin (TS), joka on olennainen pyrimidiiniin biosynteesiin osallistuva entsyymi. Kalsiumfolinaatti lisää TS:n ehkäisyä lisäämällä solunsisäistä folaattivarastoa, stabilisoimalla täten 5-FU-TS-kompleksia ja lisäämällä aktiviteettia.

Kaliumfolinaattia voidaan antaa laskimonsisäisesti ehkäisemään ja hoitamaan folaatin puutetta silloin, kun sitä ei voida ehkäistä tai korjata antamalla foolihappoa oraalisesti. Näin voi olla esimerkiksi tapauksissa, joissa ravinnonsaanti tapahtuu kokonaisuudessaan ohi ruuansulatuskanavan sekä vakavien imeytymishäiriöiden yhteydessä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kalsiumfolinaatti imeytyy nopeasti maha-suolikanavassa oraalisen annon jälkeen. Suun kautta otettuna kalsiumfolinaatin imeytyminen on kyllästävää yli 25 mg annoksilla. Kalsiumfolinaatin biologinen hyötyosuus on 97 % 25 mg:sta, 75 % 50 mg:sta ja 37 % 100 mg:sta. Kun kalsiumfolinaattia annetaan vesiliuoksena lihakseen, sen systeeminen hyväksikäyttö on verrattavissa laskimonsisäiseen antamiseen. Seerumissa saavutettava huippupitoisuus (C_{max}) on kuitenkin matalampi.

Jakautuminen

Foliinihapon jakautumistilavuutta ei tiedetä. Emoaineen (D/L-5-formyyli-tetrahydrofoolihapon, fooliinihapon) huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 10 minuutin kuluttua antamisesta laskimoon.

L-5-formyyli-THF:n ja 5-metyyli-THF:n AUC oli $28,4 \pm 3,5$ mg*min/litra ja 129 ± 112 mg*min/litra 25 mg:n annoksella. Epäaktiivinen D-isomeeri esiintyy suurempina pitoisuuksina kuin L-5-formyyli-tetrahydrofolaatti. Folaatti konsentroituu aivo-selkäydinnesteeseen, mutta jakautumista tapahtuu kaikkiin kudoksiin.

Biotransformaatio

Kalsiumfolinaatti on rasemaatti, jossa L-muoto (L-5-formyyli-tetrahydrofolaatti, L-5-formyyli-THF) on aktiivinen enantiomeeri. Foliinihapon tärkein metaboliatuote on 5-metyyli-tetrahydrofolidi (5-metyyli-THF), jota muodostuu lähinnä maksassa ja suoliston limakalvoissa.

Eliminaatio

Aktiivisen L-muodon eliminaation puoliintumisaika on 32–35 minuuttia ja epäaktiivisen D-muodon 352–485 minuuttia. Aktiivisten metaboliittien puoliintumisen kokonaisterminaaliaika on noin 6 tuntia (laskimoon ja lihakseen antamisen jälkeen).

Poistuminen

80–90 % virtsassa (5- ja 10-formyyli-tetrahydrofolaatit epäaktiivisina metaboliitteina), 5–8 % ulosteessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei ole prekliinistä tietoa, jolla olisi merkitystä kliiniseen turvallisuuteen niiden tietojen lisäksi, jotka sisältyvät valmisteyhteenvedon muihin osiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15 °C–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki ja HDPE-kierrekorkki.
Pakkauskoot 10 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8797

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. heinäkuuta 1984
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2. marraskuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.7.2018