

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calciumfolinat Fresenius Kabi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää kalsiumfolinaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa foliinihappoa.

Yksi 5, 10, 20, 35, 50 ja 100 ml:n injektio- tai infuusiopullo sisältää kalsiumfolinaattia määrän, joka vastaa 50, 100, 200, 350, 500 ja 1 000 mg:aa foliinihappoa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra sisältää 3,14–3,20 mg (0,14 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas, kellertävä liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 6,5–8,5

Osmolaliteetti: 225–325 mosm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Calciumfolinat Fresenius Kabi 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

Vain laskimoon tai lihakseen. Liuoksen kalsiumpitoisuuden 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. Katso myös kohdat 6.3 ja 6.6.

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 keskiuurta vai suurta annosta.

Seuraavia ohjeistuksia voi käyttää suuntaa antavina esimerkkeinä kalsiumfolinaattisuojausten 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.

Kalsiumfolinaattisuojausten 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 alkalisoinnalla 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:	Kalsiumfolinaattisä, 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 hoitokausien lukumäärästä.

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

Trimetrekseattitoksisuus:

- Estohoito: Kalsiumfolinaattia on annettava jokaisena trimetrekseattihoidon päivänä sekä 72 tunnin ajan viimeisen trimetrekseattiannoksen 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 trimetrekseatin hematotoksisuuden mukaan.
- Yliannostus (saattaa ilmetä, kun trimetrekseattiannos on yli 90 mg/m² eikä potilas saa samanaikaisesti kalsiumfolinaattia): Trimetrekseattihoidon loputtua 40 mg/m² kalsiumfolinaattia laskimoon 6 tunnin välein 3 päivän ajan.

Trimetopriimitoksisuus:

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

Pyrimetamiinitoksisuus:

- Sekä suuriannoksisissa että pitkäkestoisissa pieniannoksisissa pyrimetamiinihoidossa on annettava samanaikaisesti 5–50 mg/vrk kalsiumfolinaattia potilaan veriarvojen mukaan.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Kalsiumfolinaatin voi laimentaa ennen infuusiota laskimoon 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella. Katso myös kohdat 6.3 ja 6.6.

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 metotrekseatin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imetyksen aikana, katso kohta 4.6 ja metotrekseattia 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 metotrekseatin yliannostusta selkäydinnesteeseen on hoidettu antamalla samaa reittiä foliinihappoa, on ilmoitettu kuolemantapaus.

Yleistä

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

Kalsiumfolinaattihoito 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 saa sekoittaa 5-fluorourasiilin kanssa samaan laskimoon annettavaan injektioon tai infuusioon.

Veren kalsiumpitoisuutta on seurattava 5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhdistelmähoidossa: 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).

Natrium

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 3,14–3,20 mg (0,14 mmol) natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos potilaan on noudatettava vähäsuolaista ruokavaliota.

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 He delmällisyys, 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 imetysaikana; 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

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan käytännön mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Molemmat käyttöaiheet:

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: allergiset reaktiot, myös anafylaksia muistuttavat 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.

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

Koska kalsiumfolinaatti lisää 5-fluorourasiilin aiheuttamia toksisuuksia, yleensä turvallisuusprofiili riippuu potilaalle käytettävästä 5-fluorourasiilin hoito-ohjelmasta:

Kuukausittainen hoito:

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: oksentelu ja pahoinvointi.

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: (vaikea) limakalvoihin kohdistuva toksisuus.

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

Viiikoittainen 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

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

5-fluorourasiiliin ja kalsiumfolinaatin yhteiskäytössä mahdollisesti ilmenevää yliannostusta hoidetaan 5-fluorourasiiliin 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 nukleinihapon 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 pienentynyttä 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.

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.

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.

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).

Erittyminen

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 klinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Fluorourasiili

Kalsiumfolinaattia ei saa sekoittaa samaan infuusioon 5-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 säilytettyinä polyvinyylikloridisäiliöissä 4 °C:ssa, 23 °C:ssa tai 32 °C:ssa.

Foskarneetti

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

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

Avaamisen jälkeen: Vain kerta-antoon. Hävitä mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos heti käytön jälkeen.

Laimentamisen jälkeen: Fysikaalis-kemiallinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu, kun valmiste laimennetaan ohjeiden mukaan joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella ja suojataan valolta.

Fysikaalis-kemiallinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 24 tuntiin asti sekä huoneenlämmössä (25 °C) että 2–8 °C:ssa valolta suojattuna, silloin kun valmiste laimennetaan 1,5 mg/ml pitoisuuteen joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella.

Fysikaalis-kemiallinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 24 tuntiin asti 2–8 °C:ssa valolta suojattuna, silloin kun valmiste laimennetaan 0,2 mg/ml pitoisuuteen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella.

Valmiste on käytettävä heti mikrobiologisista syistä. Jos sitä ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat ennen käyttöä käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Säilytä injektio-pullo ulkokotelossa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektio-pullo sisältää 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml tai 100 ml injektio-/infuusio-liuosta. Meripihkanvärinen injektio-pullo on tyyppi I (Ph. Eur.) lasia, ja siinä on klorobutyylikumitulpaa. Injektio-pullo on sinetöity alumiinisella repäisysuojuksella, jonka väri on pullon koon mukaan punainen, keltainen, violetti, valkoinen, ruskea tai oranssi.

Pakkauskoot:

Yksi pakkaus sisältää 1, 5 tai 10 injektio-pulloa (kaikki täyttömäärät).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kalsiumfolinaatti on tarkastettava ennen antoa silmämääräisesti. Injektio- tai infuusio-liuoksen on oltava kirkasta ja kellertävää. Jos liuoksessa havaitaan sameutta tai partikkeleja, se on hävitettävä. Kalsiumfolinaatti-injektio-/infuusio-liuos on tarkoitettu vain kerta-antoon. Käyttämätön lääkevalmiste

tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1,
Bad Homburg v.d.H. 61352,
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32621

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.2.2016