

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalsiumfolinat STADA 10 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml Kalsiumfolinat Stada 10 mg/ml injektioneste, liuos -valmistetta sisältää 10,8 mg kalsiumfolinaattia vastaten 10 mg foliinihappoa.

Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 108 mg kalsiumfolinaattia vastaten 100 mg foliinihappoa.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 216 mg kalsiumfolinaattia vastaten 200 mg foliinihappoa.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 540 mg kalsiumfolinaattia vastaten 500 mg foliinihappoa.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 1080 mg kalsiumfolinaattia vastaten 1000 mg foliinihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, kellertävä/keltainen liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

1. Kalsiumfolinaattia käytetään vähentämään foolihapon antagonistien, kuten metotreksaatin, toksisuutta ja estämään niiden vaikutusta solunsalpaajahoidossa. Tämä toimenpide tunnetaan "kalsiumfolinaattisuojausena".

2. Pitkälle edenneen kolorektaalisen syövän hoito yhdessä 5-fluorourasiilin (5-FU) kanssa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kalsiumfolinaatti annetaan parenteraalisesti injektiona lihakseen tai laskimoon tai infuusiona. Älä anna kalsiumfolinaattia intratekaalisesti. Kun lääkettä annetaan laskimoon, kalsiumfolinaattia ei pidä injektoida yli 160 mg minuutissa, koska valmiste sisältää kalsiumia.

Kalsiumfolinaattisuojaus on tavallisesti tarpeen parenteraalisesti potilailla, joilla on malabsorptio-oireyhtymä tai muu ruuansulatuselimistön häiriö (oksentelua, ripulia, subileus jne.), jolloin imeytyminen suolesta ei ole varmaa. Yli 50 mg:n annokset on annettava parenteraalisesti.

Kalsiumfolinaatti voidaan laimentaa laskimoinfuusiota varten 0,9-pros. natriumkloridiliuoksella tai 5-pros. glukoosiliuoksella ennen käyttöä. Ks. myös 6.3 ja 6.6.

*Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidossa:*

Koska kalsiumfolinaattisuojausten annostelu riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keski- ja suurin annoksin, kalsiumfolinaattisuojausten annostus määräytyy metotreksaattihoito-ohjelman perusteella. Siksi kalsiumfolinaatin annostus ja antotapa on paras määrittellä keski- ja suuriannoksisen metotreksaattihoito-ohjelmaan perustuen.

Jäljempänä on esitetty esimerkkejä kalsiumfolinaattisuojauksessa käytettävästä annostuksesta.

Kalsiumfolinaattisuojaus keski- ja suuriannoksisessa metotreksaattihoidossa:

Kalsiumfolinaattisuojaus on tarpeen kun metotreksaattia annetaan yli 500 mg/m<sup>2</sup>:n annoksina ja sitä on myös harkittava 100–500 mg/m<sup>2</sup>:n annoksia käytettäessä.

Koska foolihappoantagonistien siedettävyys riippuu useista tekijöistä, kalsiumfolinaatin annostelusta ei voida antaa tarkkoja ohjeita metotreksaattiannoksen funktiona.

Kalsiumfolinaatin annostelu ja hoidon kesto riippuvat lähinnä metotreksaattihoidon tyypistä ja/tai annostelusta sekä toksisten oireiden ilmaantumisesta. Kalsiumfolinaatin tavallinen aloitusannos on 15 mg (6–12 mg/m<sup>2</sup>), joka annetaan 12–24 tuntia (viimeistään 24 tuntia) metotreksaatti-infuusion aloittamisen jälkeen. Sama annos annetaan joka 6. tunti 72 tunnin aikana. Usean parenteraalisen annoksen jälkeen lääkettä voidaan ryhtyä antamaan suun kautta.

Metotreksaattipitoisuus tulee mitata 48 tuntia metotreksaatti-infuusion aloittamisen jälkeen. Jos metotreksaattipitoisuus on vielä > 0,5 µmol/l, kalsiumfolinaatin annostelu tulee sovittaa seuraavan taulukon mukaisesti:

Metotreksaatin pitoisuus veressä 48 tuntia metotreksaattihoidon aloittamisen jälkeen:	Kalsiumfolinaattisä, joka annetaan joka 6. tunti 48 tunnin ajan, kunnes metotreksaattipitoisuus on alle 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

Laboratoriokokeet: Potilaita, jotka saavat kalsiumfolinaattia metotreksaattihoidon tai metotreksaatin yliannostuksen jälkeen tai joiden metotreksaattipuhdistuma on heikentynyt, tulee seurata, ja kreatiniinin sekä metotreksaatin pitoisuutta seerumissa tulee mitata 24 tunnin välein. Kalsiumfolinaatin annostelu tulee säätää laboratoriokokeiden tulosten mukaisesti.

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa pitkälle edenneen tai etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoidossa:  
Hoidossa käytetään useita annosteluja ja annoksia, joista mikään ei ole osoittautunut optimaaliseksi. Aikuisilla on käytetty seuraavia annosteluja:

Viikoittainen annostus: 20 tai 200 mg/m<sup>2</sup> kalsiumfolinaattia infuusiona laskimoon 2 tunnin aikana sekä 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorourasiilia bolusinjektiona laskimoon kalsiumfolinaatti-infuusion keskivaiheessa tai lopussa.

Kuukausittainen annostus: Kerran kuussa 5 peräkkäisenä päivänä: 20 tai 200 mg/m<sup>2</sup>:n kalsiumfolinaattibolus ja heti sen jälkeen 425 tai 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorourasiilia bolusinjektiona laskimoon.

Yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin kanssa voi olla tarpeen muuttaa 5-fluorourasiilin annostusta ja hoitoväliä potilaan kunnon, hoitovasteen ja annosta rajoittavan toksisuuden perusteella 5-fluorourasiilin valmistetietojen mukaisesti. Kalsiumfolinaatin annostusta ei tarvitse vähentää.

Hoitojaksojen lukumäärä on hoitavan lääkärin päätettävissä.

#### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kalsiumfolinaattia ei tule käyttää B<sub>12</sub>-vitamiinin puutoksen aiheuttaman pernisiöösin anemian tai muiden megaloplastisten anemioiden hoitoon. Vaikka hematologiset oireet voivatkin korjautua, neurologiset oireet jäävät etenemään.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsiumfolinaattia tulee käyttää metotreksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa vain syövän hoidossa käytettävien kemoterapeuttisten aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kalsiumfolinaatti ei vaikuta metotreksaatin muihin kuin hematologisiin haittavaikutuksiin kuten munuaistoksisuuteen, joka johtuu metotreksaatista ja/tai metaboliitin sakkautumisesta munuaisissa.

Hyvin suuria kalsiumfolinaattiannoksia täytyy välttää, koska tämä voi heikentää metotreksaatin vaikutusta kasvaimiin, erityisesti keskushermoston kasvaimiin, joihin toistuvassa hoidossa kertyy kalsiumfolinaattia.

*Metotreksaattiin kohdistuva resistenssi solukalvon läpi tapahtuvan kuljetuksen vähentymisen seurauksena merkitsee myös foliinihappoon kohdistuvaa resistenssiä, koska kummallakin aineella on sama kuljetusmekanismi.*

Metotreksaatin valmisteyhteenvedossa on tarkempaa tietoa metotreksaatin toksisuuden vähentämisestä.

Monet sytotoksiset lääkkeet – suoraan tai epäsuoraan DNA:n synteesiä estävät – (hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini, tioguanini) aiheuttavat makrosytoosia. Tätä makrosytoosia ei katsota voitavan hoitaa foliinihapolla.

Yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin kanssa käytettynä kalsiumfolinaatti lisää 5-fluorourasiilin toksisuusriskiä etenkin iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla. Yleisimmät haittavaikutukset ovat leukopenia, mukosiitti ja/tai ripuli, joiden takia voi olla syytä pienentää annostusta. Kun kalsiumfolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään kolorektaalisyövän hoidossa, 5-fluorourasiilin annostusta on vähennettävä enemmän toksisten vaikutusten ilmaantuessa kuin 5-fluorourasiilia yksin käytettäessä. Toksiset vaikutukset ovat yhdistelmähoidossa samanlaisia kuin 5-fluorourasiililla monoterapiassa. Ruuansulatuskanavan häiriötä on todettu useammin ja vakavampina ja jopa hengenvaarallisina. Jos toksiset vaikutukset ovat vaikeita, kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmähoito on lopetettava.

Kalsiumfolinaatin antamisesta intratekaalisesti metotreksaatin intratekaalisen yliannostuksen jälkeen on aiheutunut yksi kuolemantapaus.

Epilepsiapotilailla, joita on hoidettu fenobarbitaalilla, fenytoiinilla tai primidonilla, kouristusten lisääntymisen riski on suurentunut, mikä johtuu epilepsialääkkeen pitoisuuden pienenemistä plasmassa. Kliininen seuranta, mahdollisesti plasmassa todettavan pitoisuuden seuranta, ja tarvittaessa epilepsialääkkeen annoksen säätäminen on suositeltavaa kalsiumfolinaattihoidon aikana ja jälkeen (ks. 4.5).

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

Kun kalsiumfolinaattia annetaan foolihappoantagonistin (esim. kotrimoksatsolin tai pyrimetamiinin) kanssa, foolihappoantagonistin teho voi joko heikentyä tai hävitä kokonaan.

Kalsiumfolinaatti voi vähentää epilepsialääkkeiden, kuten fenobarbitaalin, primidonin, fenytoiinin ja suksimidien, tehoa ja lisätä kouristusten määrää (entsyymiä indusoivan kouristuslääkkeen pitoisuuden voidaan todeta vähenevän plasmassa, koska maksametabolia lisääntyy, sillä folaatit ovat kofaktori). Kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin samanaikaisen annon on todettu lisäävän 5-fluorourasiilin tehoa ja toksisuutta (ks. 4.2, 4.4 ja 4.8).

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

Metotreksaatin anto on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana. Jos tarkan diagnoosin jälkeen metotreksaattihoitoa on annettava raskaudesta tai imettämisestä huolimatta, kalsiumfolinaatin käytölle ei ole rajoitusta metotreksaatin haittavaikutusten ehkäisemisessä (kalsiumfolinaattisuojaus).

Raskaana olevien tai imettävien naisten hoidosta kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin ja/tai muiden syöpälääkkeiden yhdistelmällä ei ole kokemusta. Tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin yleensä vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana, vaikka kalsiumfolinaattia käytettäisiinkin samanaikaisesti.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ajo- ja koneiden käyttökykyä koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Kalsiumfolinaatin ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Jos kalsiumfolinaattia käytetään samanaikaisesti 5-fluorourasiilin kanssa, 5-fluorourasiilin haittavaikutusten (kuten huimaus, uneliaisuus, näköhäiriöt ja pahoinvointi) riski voi lisääntyä. Siksi tätä yhdistelmää saavien potilaiden ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutuksen yleisyys: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ), erittäin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### **Molemmat käyttöaiheet:**

##### ***Immuunijärjestelmä***

Hyvin harvinaiset: allergiset reaktiot, anafylaktoidit / anafylaktiset reaktiot ja urtikaria mukaan lukien.

##### ***Psyykkiset häiriöt***

Harvinaiset: unettomuus, agitaatio ja depressio suurten annosten jälkeen

##### ***Ruuansulatuselimistö***

Harvinaiset: ruuansulatuselimistön häiriöt suurten annosten jälkeen

##### ***Hermosto***

Harvinaiset: epilepsia-kohtausten lisääntyminen (ks. myös kohta 4.5)

##### ***Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***

Melko harvinaiset: kuume annettaessa kalsiumfolinaattia injektio-oliuksena

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

Turvallisuus riippuu yleensä 5-fluorourasiilin annostuksesta 5-fluorourasiilin voimistamien toksisten vaikutusten takia.

### ***Aineenvaihdunta ja ravitsemus***

Tuntematon: hyperammonemia

### ***Veri ja imukudos***

Hyvin yleiset: luuytimen vajaatoiminta, myös kuolemaan johtaneita tapauksia

### ***Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat***

Hyvin yleiset: mukosiitti, mukaan lukien suutulehdus ja huulitulehdus. Mukosiitti on aiheuttanut kuolemantapauksia.

### ***Iho ja ihonalainen kudος***

Yleinen: palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä

Kuukausittain annettava hoito:

#### ***Ruuansulatuselimistö***

Hyvin yleiset: oksentelu ja pahoinvointi

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

Viikoittain annettava hoito:

#### ***Ruuansulatuselimistö***

Hyvin yleiset: ripuli toksisuuden ollessa suhteellisen voimakasta ja dehydraatio, joka vaatii sairaalahoitoa ja joka voi olla hengenvaarallinen.

#### **Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Akuutti toksisuus on vähäistä. Yliannostus ei yleensä aiheuta oireita, ja sen oireidenmukainen hoito lienee tarpeetonta.

Jos yliannostus sattuu 5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhdistelmää käytettäessä, noudatetaan 5-fluorourasiilin yliannostusta koskevia ohjeita.

Metotreksaattia käytettäessä kalsiumfolinaatin yliannostus voi vähentää metotreksaatin tehoa (liikasuojaus) (ks. 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

ATC-koodi: V03A F03

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät aineet

Foliinihappo on foolihapon formyylijohdannainen, ihmisen elimistölle elintärkeä ravitsemustekijä. Se on mukana useassa metabolisessa prosessissa, esim. puriinin synteesissä, pyrimidiinukleotidin synteesissä ja aminohappojen metaboliassa.

Foliinihappoa käytetään lähinnä foolihappoantagonistien kuten metotreksaatin vaikutuksen kumoamiseen. Sitä vastoin aine voimistaa fluoropyrimidiinien, kuten 5-fluorourasiilin vaikutusta.

Metotreksaatti estää kilpaillen dihydrofolaattireduktaasia ja estää siten pelkistyneiden folaattien muodostumista solussa. Siten se estää DNA-, RNA- ja proteiinisynteesiä.

Kalsiumfolinaatista vapautunut foliinihappo muuttuu nopeasti aktiiviseksi 5-metyylitetrahydrofoolihapoksi (kalsiumfolinaattisuojaus). Toisin kuin foolihappo, foliinihappo ei vaadi dihydrofolaattireduktaasin avulla tapahtuvaa pelkistymistä. Siksi dihydrofolaattireduktaasin estäjillä ei ole vaikutusta foliinihappoon.

Metotreksaatin vaikutus riippuu lähinnä solujakautumisen nopeudesta, ja siksi sen sytostaattivaikutus kohdistuu kaikkiin nopeasti kasvaviin soluihin, eli kasvainkudoksen lisäksi myös muihin nopeasti kasvaviin kudoksiin (iho ja limakalvo, verta tuottava luuydin, sukupuolirauhaset). Kalsiumfolinaatti (5-formyyli-TF = foliinihappo = sitrovoriinitekijä) suojaa näitä tärkeitä kudoksia ja elimiä metotreksaatin toksisilta soluvaikutuksilta.

5-fluorourasiilin sytotoksinen vaikutus perustuu FdUMP:n sitoutumiseen tymidylaattisyntaasiin, joka estää tymidylaattisyntaasia vaikuttamasta. Kalsiumfolinaatin antamisesta aiheutuu suurempia määriä folaattikofaktoreita, jotka edistävät FdUMP:n ja tymidylaattisyntaasin keskinäistä sitoutumista.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun kalsiumfolaattia on annettu lihakseen vesiliuksena, sen systeeminen hyötyosuus on samaa luokkaa kuin laskimoon annetun kalsiumfolinaatin. Huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) on kuitenkin pienempi.

### Jakaantuminen

Foliinihapon jakaantumistilavuutta ei tunneta.

Lähtöaineen (D/L-5-formyylitetrahydrofoolihappo, foliinihappo) huippupitoisuus seerumissa ilmenee 10 minuutin kuluttua antamisesta laskimoon.

L-5-formyyli-THF:n ja 5-metyyli-THF:n AUC oli  $28,4 \pm 3,5$  mg.min/l ja  $129 \pm 112$  mg.min/l 25 mg:n annoksella. Inaktiivinen D-isomeeri esiintyy suurempina pitoisuuksina kuin L-5-formyylitetrahydrofolaatti.

### Biotransformaatio

Kalsiumfolinaatti on rasemaatti, jossa L-muoto (L-5-formyylitetrahydrofolaatti, L-5-formyyli-THF), on aktiivinen enantiomeeri.

Foliinihapon tärkein metaboliatuote on 5-metyylitetrahydrofoolihappo (5-metyyli-TF), jota muodostuu lähinnä maksassa ja suolen limakalvossa.

### Eliminaatio

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

Aktiivisten metaboliittien terminaalinen kokonaispuoliintumisaika on noin 6 tuntia (laskimoon ja lihakseen antamisen jälkeen).

#### Erittyminen

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmennyt riskejä, joita ei ole aikaisemman kliinisen kokemuksen perusteella ole ollut tiedossa (ks. tämän valmisteyhteenvedon muita kohtia).

Mutageenisia vaikutuksia ei ole odotettavissa fysiologisilla annoksilla. Pitkäkestoista tutkimuksista ei ole käytettävissä tietoja foliinihapon mahdollisista kasvaimia aiheuttavista ominaisuuksista tai lisääntymismyrkyllisyyttä koskevista eläinkokeista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Trometamoli  
väkevä suolahappo  
injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Yhteensopimattomuuksia on ilmoitettu kalsiumfolinaatin injisoitavien lääkeainemuotojen ja droperidolin, fluorourasiilin, foskarneetin ja metotreksaatin injisoitavien lääkeainemuotojen 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

Kalsiumfolinaattia ei saa sekoittaa samaan infuusioon 5-fluorourasiilin kanssa saostumisriskin vuoksi. Yhdistelmä 50 mg/ml fluorourasiilia ja 20 mg/ml kalsiumfolinaattia, joko 5-prosenttisen vesiglukoosiliuoksen kanssa tai ilman sitä, on todettu yhteensopimattomaksi eri sekoitusmäärinä ja säilytettyinä polyvinylikloridisäiliöissä 4 °C:ssa, 23 °C:ssa tai 32 °C:ssa.

#### Foskarneetti

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

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### *Kesto aika laimentamisen jälkeen*

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti 72 tuntia 5 % glukoosiliuoksella tai 0,9 % natriumkloridiliuoksella tapahtuneen laimentamisen jälkeen +2– +8 °C: n ja +25 °C:n lämpötiloissa valolta suojattuna.

Mikrobiologiselta kannalta tuote on syytä käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eikä liuosta normaalisti pidä säilyttää yli 24 tuntia +2– +8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu tarkkaan säädetyissä ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C:ssa). Säilytä pullo ulkopakkauksessa (suojassa valolta).

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ruskea lasinen injektio pullo (tyypin I lasia), jossa klooributyyli/butyylitulppa ja alumiinikansi.  
Kirkas lasinen injektio pullo (tyypin I lasia), jossa klooributyyli/butyylitulppa ja alumiinikansi.

Pakkauskoot:

1 x 10 ml ja 5 x 10 ml injektio neste, liuos  
1 x 20 ml ja 5 x 20 ml injektio neste, liuos  
1 x 50 ml ja 5 x 50 ml injektio neste, liuos  
1 x 100 ml ja 5 x 100 ml injektio neste, liuos

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tarvittaessa Kalciumfolinat Stada voidaan laimentaa seuraavilla infuusioliuoksilla: 5 % glukoosiliuos tai 0,9 % natriumkloridiliuos.

Tämä lääkevalmiste on kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Injektio neste, liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Käytettävän liuoksen on oltava kirkas, eikä siinä saa näkyä hiukkasia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastr. 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17495

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

15.11.2002/ 23.02.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.3.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalciumfolinat STADA 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Kalciumfolinat Stada 10 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 10,8 mg kalciumfolinat motsvarande 10 mg folinsyra.

1 injektionsflaska med 10 ml innehåller 108 mg kalciumfolinat motsvarande 100 mg folinsyra  
1 injektionsflaska med 20 ml innehåller 216 mg kalciumfolinat motsvarande 200 mg folinsyra  
1 injektionsflaska med 50 ml innehåller 540 mg kalciumfolinat motsvarande 500 mg folinsyra  
1 injektionsflaska med 100 ml innehåller 1080 mg kalciumfolinat motsvarande 1000 mg folinsyra

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, ljusgul till gul lösning

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

1. Kalciumfolinat används för att minska toxiciteten och motverka effekten av folsyraantagonister såsom metotrexat i cytotoxisk terapi. Denna procedur kallas vanligtvis för kalciumfolinat-rescue.
2. Behandling av avancerad kolorektalcancer i kombination med 5-fluorouracil (5-FU).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Kalciumfolinat ges parenteralt som en intramuskulär injektion eller intravenös injektion eller infusion. Kalciumfolinat får inte ges intratekalt. Vid intravenös tillförsel får högst 160 mg kalciumfolinat injiceras per minut på grund av lösningens kalciuminnehåll.

I regel måste kalciumfolinat-rescue ges parenteralt till patienter med malabsorptionssyndrom eller andra gastrointestinala störningar (kräkningar, diarré, subileus) när enteral absorption inte kan säkerställas. Doser över 50 mg bör ges parenteralt.

För intravenös infusion kan kalciumfolinat spädas med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning före användning. Se även 6.3 och 6.6.

### *Kalciumfolinat-rescue vid metotrexatterapi:*

Eftersom doseringsregimen för kalciumfolinat-rescue till stor del beror på dosering och administreringsätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för metotrexatbehandlingen att bestämma doseringsregimen för kalciumfolinat-rescue-behandlingen. Vid val av dosering och administreringsätt av kalciumfolinat är det bäst att hänvisa till det aktuella protokollet för intermediär- eller -högdos-metotrexatbehandling.

Följande riktlinjer illustrerar doseringsregimer för kalciumfolinat-rescue.

### Kalciumfolinat-rescue vid intermediär- och högdos-metotrexatbehandling:

Kalciumfolinat-rescue är nödvändig när metotrexat ges i doser överskridande 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan och bör övervägas vid doser på 100 mg – 500 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan.

Eftersom tolerans mot folsyraantagonister är beroende av olika faktorer finns inga strikta riktlinjer för kalciumfolinatdosen som en funktion av metotrexatdosen.

Doseringen och behandlingstid av kalciumfolinat-rescue beror på behandlingstyp och/eller förekomsten av toxicitetssymtom. I regel skall den första dosen av kalciumfolinat på 15 mg (6 – 12 mg/m<sup>2</sup>) ges 12 – 24 timmar (senast 24 timmar) efter start av metotrexatinfusionen. Samma dos ges var 6:e timme över en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan ett byte ske till en oral läkemedelsform.

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

Residualnivån av metotrexat i blod 48 timmar efter start av metotrexatadministreringen:	Extra kalciumfolinat som skall administreras var 6:e timme i 48 timmar eller tills dess att metotrexatnivån är under 0,05 µmol/l
>0,5 µmol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
>1,0 µmol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
>2,0 µmol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

Laboratorietest: Patienter som får kalciumfolinat efter behandling med metotrexat, inklusive överdosering eller reducerad clearance av metotrexat, ska följas och kreatinin- och metotrexathalten i serum ska mätas med 24 timmars intervall. Kalciumfolinatdosen ska anpassas enligt resultaten från laboratorietesterna.

I kombination med 5-fluorouracil som behandling för avancerad eller metastatisk kolorektalcancer:

Olika regimer och olika doseringar har använts, utan att någon dos har bevisats vara den optimala dosen. Följande regimer har använts till vuxna:

Veckoregim: 20 eller 200 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinat som intravenös infusion över en period på 2 timmar plus 500 mg/m<sup>2</sup> fluoracil som bolusinjektion i mitten eller slutet av kalciumfolinatinfusionen.

Månadsregim: en gång i månaden under 5 dagar i rad: 20 eller 200 mg/m<sup>2</sup> kalciumfolinatbolus omedelbart följt av 425 eller 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoracil som intravenös bolusinjektion.

För kombinationsbehandlingen med 5-fluorouracil kan 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet behöva justeras beroende på patientens tillstånd, klinisk respons och dosbegränsande toxicitet enligt vad som beskrivits i produktinformationen för 5-fluorouracil. En sänkning av kalciumfolinatdoseringen behövs inte.

Läkare avgör hur många behandlingscykler som behövs.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kalciumfolinat ska inte användas för behandling av pernicios anemi eller andra megaloblastiska anemier orsakade av B<sub>12</sub>-brist. Även om hematologisk remission kan inträffa, förblir de neurologiska manifestationerna progressiva.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumfolinat ska endast användas med metotrexat eller 5-fluorouracil under direkt övervakning av en läkare med erfarenhet av kemoterapeutisk cancerbehandling.

Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologiska toxicitet av metotrexat såsom nefrotoxicitet, som följd av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna.

Överdriven höga kalciumfolinatdoser måste undvikas eftersom detta kan försvaga metotrexats antitumöraktivitet, särskild i CNS-tumörer där kalciumfolinat ackumuleras vid upprepad dosering.

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

För detaljerad information om reduktion av metotrexatotoxicitet, hänvisa till produktresumén för metotrexat.

Många cytotoxiska läkemedel – direkta eller indirekta DNA-synteshämmare – medför makrocytos (hydroxikarbamid, cytarabin, mekaptopurin, tioguanin). En sådan makrocytos anses inte kunna behandlas med folinsyra.

I en kombinationsregim med 5-fluorouracil ökar risken för 5-fluorouraciltoxicitet med kalciumfolinat, särskilt hos äldre och försvagade patienter. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositis, och/eller diarré vilka kan vara dosbegränsande. När kalciumfolinat och 5-fluorouracil används vid behandling av kolorektalcancer måste 5-fluorouracildosen sänkas mer vid fall av toxicitet än då 5-fluorouracil används ensamt. Kvalitativt liknar toxiciteterna som observerats hos patienter som behandlats med kombinationsterapi de som observerats hos patienter behandlade med 5-fluorouracilmonoterapi. Gastrointestinala toxiciteter observerades mer vanligt och kan vara allvarigare och t.o.m. livshotande. I allvarliga fall måste kombinationen med kalciumfolinat och 5-fluorouracil avbrytas.

När kalciumfolinat har administrerats intratekalt efter intratekal metotrexatöverdos har ett dödsfall rapporterats.

Hos epilepsipatienter som behandlas med fenobarbital, fenytoin eller primidon finns en risk för ökad anfallsfrekvens, på grund av reducerad plasmakoncentration av de antiepileptiska läkemedlen. Kliniskmonitorering, eventuellt tillsammans med monitorering av plasmakoncentrationen och om nödvändig dosanpassning av antiepileptikum under kalciumfolinatadministreringen samt efter avslutad behandling rekommenderas (se avsnitt 4.5).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När kalciumfolinat ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen reduceras eller neutraliseras fullständigt.

Kalciumfolinat kan minska effekten av antiepileptika: 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 kofaktorerna).

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Metotrexatbehandling är kontraindicerat under graviditet och amning. Om behandling efter exakt diagnos förekommer trots graviditet eller amning finns det inga begränsningar beträffande användning av kalciumfolinat som profylax för att undgå metotrexatotoxicitet (kalciumfolinat-rescue).

Erfarenhet av behandling av gravida eller ammande med kombinationen kalciumfolinat/5-fluorouracil och/eller cellgifter saknas. Dock är en sådan behandling i allmänhet kontraindicerad under graviditet och amning, även då kalciumfolinat är inkluderat i behandlingen.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kalciumfolinat förväntas dock inte påverka denna förmåga.

Om kalciumfolinat används samtidigt som 5-fluorouracil kan risken för att uppleva biverkningar orsakade av 5-fluorouracil (t.ex. yrsel, sömnhighet, synstörningar och illamående) förstärkas. Patienter som får denna kombination bör därför inte köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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 indikationer:**

##### ***Immunsystemet***

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

##### ***Psykiska störningar***

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

##### ***Magtarmkanalen***

Sällsynta: gastrointestinala störningar efter höga doser.

##### ***Centrala och perifera nervsystemet***

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

***Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället***

*Mindre vanliga:* feber har observerats efter tillförelse av kalciumfolinat som injektionslösning.

**Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:**

I allmänhet är säkerhetsprofilen beroende av regimen för 5-fluorouracil, på grund av förstärkt 5-fluorouracilinducerade 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:* mukositis, inklusive stomatit och keilit. Dödsfall har inträffat till följd av mukositis.

***Hud och subkutan vävnad***

*Vanliga:* Palmar-plantar erytrodysestesi.

Månadsregim:

***Magtarmkanalen***

*Mycket vanliga:* kräkningar och illamående.

Ingen förstärkning av övriga 5-fluorouracilinducerade toxiciteter (t.ex. neurotoxicitet).

Veckoregim:

***Magtarmkanalen***

*Mycket vanliga:* diarré med högre toxicitetsgrader, och uttorkning, vilket leder till sjukhusinläggning för behandling och även dödsfall.

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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Den akuta toxiciteten är låg. Överdoser ger i allmänhet inte några symtom och symptomatisk behandling av överdosering behövs förmodligen inte.

Om överdosering med kombinationen 5-fluorouracil och kalciumfolinat inträffar, följ överdoseringsanvisningarna för 5-fluorouracil.

När metotrexat används kan en kalciumfolinatöverdos orsaka en sänkt effektivitet för metotrexat ("over-rescue") (se avsnitt 4.4).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: V03A F03

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling

Folinsyra är ett formylderivat av folsyra, en näringsfaktor som är nödvändig för människa. Den är involverad i olika metaboliska processer, t.ex. purinsyntes, pyrimidinnukleotidsyntes och aminosyrametabolism.

Folinsyra används främst för att upphäva effekterna av folsyraantagonister såsom metotrexat. Substansen förstärker å andra sidan effekten av fluopyrimidiner såsom 5-fluorouracil.

Metotrexat hämmar och konkurrerar med dihydrofolatreduktas och förhindrar därigenom att folater bildas i cellen. Följaktligen hämmar det DNA-, RNA- och proteinsyntesen.

Folinsyran som frisätts ur kalciumfolinat omvandlas snabbt till aktiv 5-metyl-tetrahydrofolsyra (kalciumfolinat-rescue). Till skillnad från folsyra kräver folinsyra inte någon reduktion med dihydrofolatreduktas. Dihydrofolatreduktasblockerare har därför ingen effekt på folinsyra.

Effekten från metotrexat beror i huvudsak på celldelningshastigheten och därmed utövar den sin cytostatiska effekt på all snabbt profilerande vävnad (hud, slemhinna, hematopoetisk benmärg, könskörtlar). Dessa vitala vävnader och organ kan skyddas från den cellulära toxiciteten hos metotrexat genom kalciumfolinat (5-formyl-THF = folinsyra = citrovorumfaktor).

Den cytotoxiska effekten av 5-fluorouracil utgörs av en bindning av FdUMP till tymidylsyntas vilket därigenom hämmar tymidylsyntasaktiviteten. Administrering av kalciumfolinat leder till högre mängder folatkofaktorer, vilket stärker bindningen mellan FdUMP och tymidylsyntas.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter intramuskulär tillförsel av vattenlösningen är systemisk tillgänglighet jämförbar med den efter intravenös tillförsel. Däremot erhålls lägre högsta serumhalter ( $C_{max}$ ).

#### Distribution

Distributionsvolymen för folinsyra är inte känd.

Högsta serumkoncentrationen av modersubstansen (D/L-5-formyletrahydrofolsyra, folinsyra) uppnås 10 minuter efter intravenös administration.

AUC för L-5-formyl-THF och 5-metyl-THF var  $28,4 \pm 3,5$  mg x min/l och  $129 \pm 112$  mg x min/l efter en dos på 25 mg. Den inaktiva D-isomeren har en högre koncentration än L-5-formyl-tetrahydrofosfat.

### Metabolism

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

Den viktigaste metaboliska produkten från folinsyra är 5-metyltetrahydrofolinsyra (5-metyl-THF) vilket till största delen tillverkas i levern och tarmslemhinnan.

### Eliminering

Halveringstiden är 32 – 35 minuter för den aktiva L-isomeren respektive 352 – 485 minuter för den inaktiva D-isomeren.

Den totala terminala halveringstiden för den aktiva metaboliten är ca 6 timmar (efter intravenös och intramuskulär administration).

### Utsöndring

80 – 90 % i urinen (5- och 10-formyltetrahydrofolat inaktiva metaboliter), 5 – 8 % i feces.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska provresultat visade inga risker som inte redan är kända från klinisk erfarenhet (se andra avsnitt i produktresumén).

Inga mutagena effekter kan förväntas vid fysiologiska doser. Långtidsstudier avseende tumorigen potential av folinsyra såväl som djurstudier för att klargöra reproduktionstoxikologiska egenskaper saknas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Trometamol  
Koncentrerad saltsyra  
Vatten till injektioner

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

#### Foskarnet

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

#### *Hållbarhet efter spädning*

Kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningar utspädda med 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning har visats under 72 timmar vid 2°C - 8°C och vid 25°C när det skyddas mot ljus. Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning, användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bruna injektionsflaskor (typ I glas) med klorbutyl/butylgummi propp och aluminiumlock.

Klara injektionsflaskor (typ I glas) med klorbutyl/butyl gummipropp och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar:

1 x 10 ml och 5 x 10ml injektionsvätska, lösning

1 x 20 ml och 5 x 20 ml injektionsvätska, lösning

1 x 50 ml och 5 x 50 ml injektionsvätska, lösning

1 x 100 ml och 5 x 100 ml injektionsvätska, lösning

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Vid behov kan Kalciumfolinat Stada spädas med följande infusionsvätskor: 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. All oanvänd lösning ska kasseras.

Injektionslösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

17495

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15.11.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 23.02.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

31.3.2020