

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

Laskimoinfuusiota varten kalsiumfolinaattiliuoksen voi laimentaa ennen käyttöä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella. Katso myös kohdat 6.3 ja 6.6.

Annostus:

Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidoissa:

Koska kalsiumfolinaattisuojauksen hoito-ohjelma riippuu voimakkaasti keskisuurina tai suurina annoksina annettavan metotreksaatin annostuksesta ja antotavasta, kalsiumfolinaattisuojauksen annostus määräytyy metotreksaattihoito-ohjelman mukaan. Siksi kalsiumfolinaatin annostus ja

antotapa kannattaa sovittaa sen mukaan, käytetäänkö metotreksaattihoito-ohjelmassa keskisuurta vai suurta annosta.

Seuraavia ohjeistuksia voi käyttää suuntaa antavina esimerkkeinä 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 eritysvä (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:	Kalsiumfolinaattilisä, joka annetaan 6 tunnin välein 48 tunnin ajan tai kunnes metotreksaattipitoisuus on alle 0,05 mikromol/l:
≥ 0,5 mikromol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 mikromol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 mikromol/l	200 mg/m ²

Yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa solunsalpaajahoidossa:

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

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

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

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

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

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

Lääkäri päättää tarvittavien hoitajaksojen lukumäärästä.

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

Trimetrekseaatitoksisuus:

- Estohoito: Kalsiumfolinaattia on annettava jokaisena trimetrekseattihoiton 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): Trimetrekseattihoiton loputtua 40 mg/m² kalsiumfolinaattia laskimoon 6 tunnin välein 3 päivän ajan.

Trimetopriimitoksisuus:

- Trimetopriimihoiton loputtua 3–10 mg/vrk kalsiumfolinaattia laskimoon, kunnes verenkuvaa 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 seurantaa, mahdollisesti plasman lääkepitoisuuksien seurantaa 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

5-fluorourasiilia ei saa yleensä käyttää raskaus- ja 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.

Yleisoreet 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.

Yleisoreet 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 tutkimuskeskusta 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 nukleiinihapon synteesissä solunsalpaajahoidossa.

Kalsiumfolinaattia käytetään usein vähentämään foolihapon estäjien, kuten metotreksaatin, toksisuutta ja toimimaan niiden vastavaikuttajana. Kalsiumfolinaatti ja foolihapon estäjät käyttävät samaa solukalvon kuljettajaproteiinia ja kilpailevat kuljetuksesta solun sisään, mikä stimuloi foolihapon estäjien effluksia. Kalsiumfolinaatti myös suojaa soluja foolihapon estäjien vaikutuksilta täydentämällä 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 Farmakokineetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
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 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 säilytettynä 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 tyyppin I (Ph. Eur.) lasia, ja siinä on klorobutylikumitulppa. 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 käsitte lyohjeet

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

4.3.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calciumfolinat Fresenius Kabi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter innehåller calciumfolinat motsvarande 10 mg folinsyra.

En injektionsflaska med 5, 10, 20, 35, 50 och 100 ml innehåller calciumfolinat motsvarande 50, 100, 200, 350, 500 och 1 000 mg folinsyra.

Hjälpämne med känd effekt: En milliliter innehåller 3,14–3,20 mg (0,14 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, gulaktig lösning utan synliga partiklar.

pH: 6,5–8,5

Osmolalitet: 225–325 mosm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Calciumfolinat Fresenius Kabi är indicerat

- hos vuxna och barn för att reducera toxiciteten av folsyraantagonister (såsom metotrexat) vid cytostatikabehandling samt för att motverka effekterna av dessa vid överdosering. Inom cytostatikabehandling är denna behandling känd som "Calcium Folate Rescue".
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytostatikabehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast för intravenös eller intramuskulär användning. Vid intravenös administrering får inte mer än 160 mg calciumfolinat per minut injiceras, på grund av kalciuminnehållet i lösningen.

Vid intravenös infusion kan calciumfolinatlösningen spädas ut med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning före användning. Se även avsnitt 6.3 och 6.6.

Dosering:

"Calcium Folate Rescue" vid metotrexatbehandling:

Då doseringsregimen för "Calcium Folate Rescue" till stor del beror på dos och administreringsätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för metotrexatbehandlingen att bestämma

doseringsregimen för "Calcium Folate Rescue"-behandlingen. Dosering och administreringsätt av kalciumfolinat bör därför justeras enligt det aktuella protokollet för metotrexat (intermediär- eller högdos).

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

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

"Calcium Folate Rescue" är nödvändigt när metotrexat ges i doser överskridande 500 mg/m² kroppsytta. "Calcium Folate Rescue" ska övervägas när metotrexat ges i doser på 100–500 mg/m² kroppsytta.

Dosering och behandlingstid för användning av "Calcium Folate Rescue" beror primärt på behandlingstyp och dosering av metotrexat och/eller förekomst av toxicitetssymtom samt på den individuella förmågan att eliminera metotrexat. I regel ska den första dosen av kalciumfolinat på 15 mg (6–12 mg/m²) ges 12–24 timmar (senast 24 timmar) efter start av metotrexatinfusionen. Denna dos ges var 6:e timme under en 72 timmars period. Efter flera parenterala doser kan en övergång till oral beredning ske.

Förutom administrering av kalciumfolinat är säkerställande av snabb utsöndring av metotrexat (genom upprätthållande av hög urinproduktion och alkalisering av urinen) en integrerad del av "Calcium Folate Rescue".

Njurfunktionen ska monitoreras genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

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

Residualnivå av metotrexat i blod 48 timmar efter start av metotrexatbehandlingen:	Extra kalciumfolinat som ska administreras var sjätte timme i 48 timmar eller till dess att metotrexatnivån är under 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

I kombination med 5-fluorouracil vid cytostatikabehandling:

Olika regimer och doseringar har använts, utan att någon dosering har fastställts som den optimala.

Följande regimer har använts hos vuxna och äldre vid framskriden eller metastatisk kolorektalcancer och anges nedan som exempel. Det finns inga data beträffande användning av dessa kombinationer hos barn.

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

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

Månadsvis behandling: Kalciumfolinat 20 mg/m² givet som bolusinjektion intravenöst, eller 200 till 500 mg/m² givet som intravenös infusion under en period av två timmar, omedelbart följt av 425 eller 370 mg/m² 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion under fem på varande följande dagar.

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

Antalet behandlingscykler avgörs av behandlande läkare.

Antidot till folsyraantagonisterna trimetrexat, trimetoprim och pyrimetamin:

Trimetrexatotoxicitet:

- Förebyggande: Kalciumfolinat ska administreras dagligen under trimetrexatbehandling och i ytterligare 72 timmar efter den sista trimetrexatdosen. Kalciumfolinat kan ges antingen intravenöst i en dos om 20 mg/m² under 5 till 10 minuter var 6:e timme (total dygnsdos 80 mg/m²) eller peroralt med fyra doser om vardera 20 mg/m² givet med jämna intervall. Dygnsdosen av kalciumfolinat ska justeras beroende på trimetrexats hematologiska toxicitet.
- Överdoser (kan inträffa vid trimetrexatdoser över 90 mg/m² utan samtidig administrering av kalciumfolinat): Efter utsättning av trimetrexat ges kalciumfolinat 40 mg/m² intravenöst var 6:e timme i tre dygn.

Trimetoprimtoxicitet:

- Efter utsättning av trimetoprim ges kalciumfolinat intravenöst i en dos om 3–10 mg/dygn, tills blodvärdena normaliserats.

Pyrimetamintoxicitet:

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

Administreringssätt

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Kalciumfolinat kan spädas med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning före intravenös infusion. Se även avsnitt 6.3 och 6.6.

4.4 Kontraindikationer

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

Perniciös anemi eller andra anemier orsakade av vitamin B₁₂-brist.

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Ett dödsfall har rapporterats då folsyra har administrerats intratekalt för behandling av intratekal överdosering av metotrexat.

Allmänt

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

Behandling med kalciumfolinat kan maskera pernicios anemi och andra anemier orsakade av B₁₂-brist.

Många cytotoxiska läkemedel - direkta eller indirekta DNA-synteshämmare - medför makrocytos (hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Sådan makrocytos ska inte behandlas med folinsyra.

Hos epilepsipatienter som behandlas med fenobarbital, fenytoin, primidon eller succinimider finns en risk för ökad anfallsfrekvens, på grund av reducerad plasmakoncentration av de antiepileptiska läkemedlen. Klinisk monitorering, eventuellt inkluderande monitorering av plasmakoncentrationerna, rekommenderas och om nödvändigt bör antiepileptikadosen anpassas under kalciumfolinatadministreringen samt efter avslutad behandling (se även avsnitt 4.5).

Kalciumfolinat/5-fluorouracil

Kalciumfolinat kan öka risken för 5-fluorouraciltoxicitet, speciellt hos äldre eller försvagade patienter. De vanligaste symtomen är leukopeni, mukositt, stomatit och/eller diarré, vilka kan vara dosbegränsande. När kalciumfolinat och 5-fluorouracil används i kombination, ska 5-fluorouracildosen reduceras i högre grad vid toxicitet än när 5-fluorouracil används ensamt.

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat bör varken initieras eller fortgå hos patienter med symptom på gastrointestinal toxicitet, oavsett svårighetsgrad, förrän alla dessa symptom fullständigt upphört.

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

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

Kalciumfolinat får inte blandas med 5-fluorouracil i samma intravenösa injektion eller infusion.

Kalciumnivåerna i blodet bör monitoreras hos patienter som får kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat. Kalciumtillskott ska ges om kalciumnivåerna är låga.

Kalciumfolinat/metotrexat

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

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

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

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

En oavsiktlig överdosering av en folatantagonist, såsom metotrexat, ska behandlas som en medicinsk nödsituation. Kalciumfolinatets förmåga att motverka metotrexattoxicitet avtar ju längre tid som går mellan metotrexatadministrering och antidotbehandling med kalciumfolinat.

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

Natrium

En milliliter av detta läkemedel innehåller 3,14–3,20 mg (0,14 mmol) natrium. Detta bör beaktas hos patienter som har ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När kalciumfolinat ges tillsammans med en folsyraantagonist (t.ex. kombinationen trimetoprim + sulfametoxazol, 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 dessa enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan sänkas till följd av att den hepatiske metabolismen är ökad, eftersom folater är en av kofaktorerna (se även avsnitt 4.4 och 4.8).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Se även produktresuméer för läkemedel som innehåller metotrexat, andra folsyraantagonister och 5-fluorouracil.

Amning

Det är okänt om kalciumfolinat utsöndras i bröstmjölk. Kalciumfolinat kan användas under amning när det anses nödvändigt i enlighet med de terapeutiska indikationerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: 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 indikationerna:

Immunsystemet

Mycket sällsynta: allergiska reaktioner, inklusive anafylaxiliknande reaktioner och nässelutslag.

Psykiska störningar

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: ökad förekomst av epilepsianfall hos patienter med epilepsi (se även avsnitt 4.5).

Magtarmkanalen

Sällsynta: gastrointestinala störningar efter höga doser.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

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

Månadsvis behandling:

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: kräkningar och illamående.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: (svår) slemhinnetoxicitet.

Ingen förstärkning av annan 5-fluorouracilinducerad toxicitet (t.ex. neurotoxicitet).

Veckovis behandling:

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré (svår toxicitet) och dehydrering. Dessa kan leda till sjukhusinläggning och även död.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga följdillstånd har rapporterats hos patienter som har fått signifikant mer kalciumfolinat än den rekommenderade doseringen. För stora doser av kalciumfolinat kan dock upphäva den kemoterapeutiska effekten av folsyraantagonister.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.2 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, kalciumfolinat, ATC-kod: V03AF03

Verkningsmekanism

Kalciumfolinat är kalciumsaltet av 5-formyl-tetrahydrofolsyra. Det är en aktiv metabolit av folinsyra och ett essentiellt koenzym i nukleinsyrasyntesen vid cytostatikabehandling.

Kalciumfolinat används frekvent för att reducera toxicitet och motverka effekten av folsyraantagonister såsom metotrexat. Kalciumfolinat och folsyraantagonister använder samma bärare för membrantransport och konkurrerar om transport in i cellen, vilket stimulerar efflux av folsyraantagonister. Kalciumfolinat skyddar också cellerna från effekterna av folsyraantagonisterna genom att fylla upp den minskade folatpoolen. Kalciumfolinat fungerar som en pre-reducerad källa för H4-folat. Därför kan folsyraantagonistblockaden kringgå och kalciumfolinat fungera som en källa för olika koenzymformer av folsyra.

Kalciumfolinat används också frekvent vid biokemisk modulering av fluoropyridin (5-FU) för att förstärka dess cytotoxiska aktivitet. 5-FU hämmar tymidylsyntas (TS), det viktigaste enzymet vid biosyntes av pyrimidin. Kalciumfolinat förstärker TS-inhibering genom att öka den intracellulära folatpoolen och stabiliserar därmed 5-FU-TS-komplexet och ökar aktiviteten.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Metabolism

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

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

Distribution

Distributionsvolymen för folinsyra är inte känd.

Maximal serumkoncentration för moderssubstansen (D/L-5-formyl-tetrahydrofolsyra (folinsyra)) nås 10 minuter efter intravenös administrering.

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

Eliminering

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

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

Utsöndring

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumhydroxid (för justering av pH)
Saltsyra (för justering av pH)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

Droperidol

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

Fluorouracil

Kalciumfolinat får inte blandas i samma infusionslösning som 5-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

18 månader

Efter öppnandet: Endast för engångsadministrering. Eventuell oanvänd lösning ska kasseras omedelbart efter användning.

Efter utspädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vid utspädning enligt anvisningarna med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och i skydd för ljus.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter utspädning till 1,5 mg/ml med antingen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning har visats i upp till 24 timmar, vid både rumstemperatur (25 °C) och vid 2–8 °C, i skydd för ljus.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter utspädning till 0,2 mg/ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning har visats i upp till 24 timmar vid 2–8 °C, i skydd för ljus.

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskan innehåller 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml eller 100 ml injektions-/infusionsvätska, lösning. Bärnstensfärgad injektionsflaska av typ I (Ph. Eur.) glas med en klorbutylgummipropp. Injektionsflaskan är förseglad med ett avrivbart aluminiumlock som är rött, gult, violett, vitt, brunt eller orange, beroende på injektionsflaskans storlek.

Förpackningsstorlekar:

En förpackning innehåller 1, 5 eller 10 injektionsflaskor (alla fyllnadsmängder).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kalciumfolinat ska inspekteras visuellt före administrering. Lösningen för injektion eller infusion ska vara klar och gulaktig. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska den kasseras.

Kalciumfolinatlösning för injektion eller infusion är enbart avsedd för engångsadministrering. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32621

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

4.3.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6.9.2021