

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Antrex 15 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 141,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Foolihapon puutteesta johtuvan megaloblastisen anemian hoito

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

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

Kalsiumfolinaattihydraattisuojaus metotreksaattihoidon yhteydessä

Koska kalsiumfolinaattihydraattisuojauksen annostelu riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keski suurin ja suurin annoksin, metotreksaattihoidon protokolla määrää kalsiumfolinaattihydraattisuojauksen annostuksen. Siksi kalsiumfolinaattihydraatin annostuksen ja antotavan on parasta perustua keski suurin- ja suurinannoksiseen metotreksaattiprotokollaan.

Esimerkkejä aikuisilla, vanhuksilla ja pediatriassa käytettävistä annoksista:

Kalsiumfolinaattihydraattisuojaus tulee antaa parenteraalisesti potilaille, joilla on imeytymishäiriö tai

jokin muu häiriö ruuansulatuskanavassa, joka tekee imeytymisen suolistosta epävarmaksi. Annokset, jotka ylittävät 25–50 mg tulee antaa parenteraalisesti, koska kalsiumfolinaattihydraatin imeytyminen suolistosta on kyllästyvä.

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

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

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

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

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

Kalsiumfolinaattihydraatin käyttö 5-fluorourasiilin ja sen johdannaisten kanssa

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

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

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

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

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

Kerran kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattihydraattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200–500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin aikana, jonka jälkeen

annetaan välittömästi 5-fluorourasiilia annostuksella 425 mg/m² tai 370 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona viitenä peräkkäisenä päivänä.

Yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin kanssa saattaa 5-fluorourasiilin annostuksen ja hoitovapaiden aikojen muokkaaminen olla välttämätöntä, riippuen potilaan kunnosta, kliinisestä vasteesta sekä 5-fluorourasiilin tuotetiedoissa mainitusta annostusta rajoittavasta toksisuudesta.

Kalsiumfolinaattihydraatin annostuksen pienentäminen ei ole tarpeen.

Hoitojaksojen lukumäärä on lääkärin harkinnassa.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Hoito kalsiumfolinaattihydraatilla saattaa peittää alleen pernisiiosin anemian tai muun B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian.

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

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

Kalsiumfolinaattihydraatti/5-fluorourasiili

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

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

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

vuoksi näitä potilaita hoidettaessa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

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

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

Kalsiumfolinaattihydraatti/metotreksaatti

Yksityiskohtaisten tietojen osalta metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi viitataan metotreksaatin valmisteyhteenvedoon.

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

Ylisuuria kalsiumfolinaattihydraattiannoksia tulee välttää, sillä ne saattavat vaikuttaa metotreksaatin kasvaimen vastaiseen aktiviteettiin erityisesti keskushermoston kasvaimissa, joihin kalsiumfolinaattihydraatti akkumuloituu toistuvien annosten jälkeen.

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

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

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole todettu.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikki terapeuttiset indikaatiot:

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot, käsittäen myös anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot ja urtikarian
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, levottomuus sekä masennus suurten annosten jälkeen	
Hermosto		Epileptisten kohtausten lisääntyminen (ks. myös kohta 4.5)	

Ruuansulatuselimistö		Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt suurten annosten jälkeen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumetta on havaittu, kun kalsiumfolinaattihydraattia on annettu injektioliuoksena		

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

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

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

Kuukausittain annettava hoito:

	Hyvin yleinen
Ruuansulatuselimistö	Oksentelu ja pahoinvointi

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

Viikoittain annettava hoito:

	Hyvin yleinen
Ruuansulatuselimistö	Ripulia korkeampien toksisuuksien yhteydessä ja dehydraatiota, joka johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Raportoituja jälkitautitapauksia potilaista, jotka ovat saaneet huomattavasti suositeltuja suurempia kalsiumfolinaattihydraattiannoksia, ei ole. On kuitenkin mahdollista, että suuret määrät kalsiumfolinaattihydraattia saattavat mitätöidä foolihappoantagonistien kemoterapeuttisen vaikutuksen.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Kalsiumfolinaattihydraatti on 5-formyylietrahydrofoolihapon kalsiumsuola. Se on foolihapon aktiivinen metaboliitti ja välttämätön koentsyymi nukleinihapon synteesissä solumyrkkyterapiassa.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Poistuminen

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

HDPE-tölkki ja HDPE-kierrekorkki.

Pakkauskoot 10 ja 100 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

8797

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Antrex 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 15 mg folinsyra.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 141,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Gulaktigt vit, rund (Ø 9 mm), rak, odragerad tablett med brytskåra. Ovanför brytskåran är ”C” ingraverat och nedanför brytskåran är ”F” ingraverat. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- megaloblastisk anemi förorsakad av folsyrabrist
- i samband med massiv metotrexatbehandling för att skydda friska celler från metotrexatets toxiska effekter
- behandling av tjocktarms- och ändtarmscancer som spridits till lokala lymfknotor eller mer omfattande i samband med 5-fluorouracil.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av megaloblastisk anemi förorsakad av folsyrabrist

Doseringen är individuell. Vid malabsorption kan orala doser upp till 15 mg användas. Vid intramuskulär administrering har högre doser än 1 mg inte visats öka effekten.

Behandlingen fortsätter med den minsta dosen som bestäms enligt det kliniska behandlingssvaret tills blodbilden är normal och de kliniska symptomen har försvunnit.

Kalciumfolinathydratskydd i samband med metotrexatbehandling

Eftersom doseringen av kalciumfolinathydratskyddet beror avgörande på doseringen och administreringen av metotrexat med medelhöga och höga doser, kommer protokollet för metotrexatbehandlingen att bestämma doseringen av kalciumfolinathydratskyddet. Därför är det bäst att doseringen och administreringen av kalciumfolinathydrat baseras sig på metotrexatprotokoll för medelhöga och höga doser.

Exempel på doser som används hos vuxna, äldre patienter och pediatrika patienter:

Kalciumfolinathydratskydd ska administreras parenteralt till patienter med malabsorption eller någon annan störning i matsmältningskanalen som gör att absorptionen från tarmen inte kan säkerställas. Doser som överskrider 25–50 mg ska administreras parenteralt, eftersom absorptionen av kalciumfolinathydrat från tarmen är mättat.

Kalciumfolinathydratbehandling är nödvändigt om metotrexat ges med doser som överskrider 500 mg/m² av kroppsytan, och behandlingen ska övervägas med doser på 100–500 mg/m² av kroppsytan.

Doseringen och behandlingstiden av kalciumfolinathydratskyddet beror främst på typen och doseringen av metotrexatbehandlingen, förekomsten av toxiska symptom och den individuella elimineringen av metotrexat ur kroppen. I regel är den första kalciumfolinathydratdosen 15 mg (6–12 mg/m²) och den ges inom 12–24 timmar (senast inom 24 timmar) från inledandet av metotrexatinfusionen. Samma dos ges var sjätte timme totalt under 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan man byta till en oral läkemedelsform.

Utöver administrering av kalciumfolinathydrat är en central del av kalciumfolinathydratskyddsbehandlingen att snabb eliminering av metotrexat ur kroppen säkerställs (stor urinutsöndring och alkalisering av urinen). Njurfunktionen ska övervakas dagligen genom att mäta serumkoncentrationen av kreatinin.

48 timmar efter inledandet av metotrexatinfusionen ska residualkoncentrationen av metotrexat mätas. Om metotrexatkoncentrationen är > 0,5 mikromol/liter ska doseringen av kalciumfolinathydrat utföras enligt följande tabell:

Mängden metotrexat som finns kvar i blodet 48 timmar efter inledandet av metotrexatbehandlingen:	Kalciumfolinathydrattillskott som ges var sjätte timme under 48 timmar eller tills metotrexatnivån sjunkit under 0,05 mikromol/liter:
≥ 0,5 mikromol/liter	15 mg/m ²
≥ 1,0 mikromol/liter	100 mg/m ²
≥ 2,0 mikromol/liter	200 mg/m ²

Användning av kalciumfolinathydrat med 5-fluorouracil och dess derivat

Kalciumfolinathydrat kan användas med 5-fluorouracil eller dess derivat särskilt vid behandling av cancer i matsmältningskanalen. Beroende av behandlingsschemat ges kalciumfolinathydrat vanligtvis som engångsdoser på 20–500 (600) mg/m²/dygn i.v. eller 20–30 mg/m² p.o. antingen 0,5–1 timme innan cytostatikumet (p.o.) eller samtidigt (i.v.).

Olika doseringskombinationer har prövats utan att någon av dessa skulle ha visat sig vara optimal.

Följande dosering har använts hos vuxna och äldre patienter vid behandling av långt framskriden och metastaserad kolorektalcancer. Doseringen presenteras i form av exempel. Data om användning av dessa kombinationer hos pediatrik population saknas.

Dosering två gånger per månad: Kalciumfolinathydrat 200 mg/m² som intravenös infusion under två timmar, varefter 400 mg/m² 5-FU ges som bolusinjektion och en 22 timmars infusion av 5-FU (600 mg/m²) under två på varandra följande dagar varannan vecka under dag 1 och 2.

Dosering varje vecka: Kalciumfolinathydrat 20 mg/m² som en intravenös bolusinjektion eller 200–500 mg/m² som en intravenös infusion under 2 timmar och 500 mg/m² 5-fluorouracil som en intravenös bolusinjektion vid mitten av kalciumfolinathydratinfusionen eller vid dess slut.

Dosering en gång per månad: Kalciumfolinathydrat 20 mg/m² som en intravenös bolusinjektion eller 200–500 mg/m² som en intravenös infusion under 2 timmar, varefter 5-fluorouracil ges omedelbart med dosen 425 mg/m² eller 370 mg/m² som en intravenös bolusinjektion under fem på varandra följande dagar.

Vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil kan en ändring av doseringen av 5-fluorouracil och behandlingsfria tider vara nödvändigt, beroende på patientens tillstånd, kliniska svar och den doseringsbegränsande toxiciteten som anges i produktinformationen om 5-fluorouracil. En minskning av kalciumfolinathydratdosen krävs inte.

Antalet behandlingsperioder övervägs av en läkare.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- perniciös anemi eller någon annan anemi som beror på B₁₂-vitaminbrist.

Samtidig användning av kalciumfolinathydrat med metotrexat eller 5-fluorouracil under graviditet och amning, se avsnitt 4.6 och produktresuméerna för läkemedel som innehåller metotrexat och 5-fluorouracil.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Kalciumfolinathydrat bör användas tillsammans med metotrexat eller 5-fluorouracil endast under en sådan läkares övervakning som har erfarenhet om ämnen som används vid kemoterapi av cancer.

Behandling med kalciumfolinathydrat kan dölja perniciös anemi eller någon annan anemi som beror på B₁₂-vitaminbrist.

Flera cytotoxiska läkemedel – som direkt eller indirekt hämmar DNA-syntesen – orsakar makrocytos (hydroxikarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Denna typ av makrocytos ska inte behandlas med folsyra.

Vid behandling av patienter med epilepsi som använder fenobarbital, fenytoin, primidon eller suximider, finns det en risk för att frekvensen av anfällen ökar beroende på en minskning av plasmakoncentrationen av antiepileptiska ämnen. Klinisk uppföljning, eventuellt uppföljning av plasmakoncentrationer och vid behov dosjustering av det antiepileptiska läkemedlet under administrering av kalciumfolinathydrat samt efter administreringen rekommenderas (se även avsnitt 4.5).

Kalciumfolinathydrat/5-fluorouracil

Kalciumfolinathydrat kan öka risken för de toxiska effekterna av 5-fluorouracil särskilt hos äldre patienter i dåligt skick. De vanligaste manifestationstyperna, som kan begränsa doseringen, är leukopeni, mukosit, stomatit och/eller diarré. När kalciumfolinathydrat och 5-fluorouracil används tillsammans ska dosen av 5-fluorouracil justeras i flera fall än då enbart 5-fluorouracil används.

Kombinerad 5-fluorouracil/kalciumfolinathydratbehandling bör inte inledas eller fortsättas om patienten har symptom på gastrointestinal toxicitet, oberoende av deras allvarlighetsgrad, tills alla symptom försvunnit helt.

Eftersom diarré kan vara ett tecken på gastrointestinal toxicitet, ska patienter som har diarré övervakas noggrant tills symptomen försvunnit helt, eftersom ett snabbt försvagat kliniskt tillstånd kan leda till döden. Om diarré och/eller stomatit förekommer, rekommenderas det att 5-FU dosen minskas tills symptomen försvunnit helt. Särskilt äldre patienter med en svag fysisk prestationsförmåga på grund av en sjukdom är utsatta för dessa toxiska effekter. På grund av detta ska särskild försiktighet iakttas vid behandling av dessa patienter.

För äldre patienter och patienter som genomgått preliminär strålbehandling rekommenderas att behandlingen inleds med en nedsatt 5-fluorouracildos.

Kalciumkoncentrationer ska övervakas hos patienter som får kombinerad 5-fluorouracil/kalciumfolinathydratbehandling, och kalciumtillskott ska ges om värdena är låga.

Kalciumfolinathydrat/metotrexat

För detaljerad information om reduktion av metotrexattoxicitet hänvisar man till produktresumén för metotrexat.

Kalciumfolinathydrat har ingen effekt på den icke-hematologiska toxiciteten av metotrexat, såsom nefrotoxicitet, som orsakas av utfällning av metotrexat och/eller dess metaboliter i njurarna. Hos patienter som uppvisar fördröjd primär eliminering av metotrexat utvecklas troligtvis reversibel njursvikt och alla toxiska reaktioner förknippade med metotrexat (se produktresumén för metotrexat). Redan existerande njursvikt eller njursvikt orsakad av metotrexat är möjligtvis förknippad med en fördröjd eliminering av metotrexat och kan öka behovet av att höja kalciumfolinathydratdosen eller förlänga dess användning.

Alltför höga kalciumfolinathydratdoser ska undvikas, eftersom de kan påverka metotrexats antitumöraktivitet särskilt i tumörer i det centrala nervsystemet där kalciumfolinathydrat ackumuleras efter upprepade doser.

Resistens riktad mot metotrexat orsakad av minskad membrantransport indikerar också resistens mot folinsyraskydd, eftersom båda ämnena använder sig av samma transportmekanism.

Oavsiktlig överdosering av en folsyraantagonist, t.ex. metotrexat, bör behandlas som en medicinsk nödsituation. När tidsintervallet mellan administrering av metotrexat och kalciumfolinathydratskydd förlängs, minskar effekten av kalciumfolinathydrat som en antagonist till toxiciteten.

När onormala laboratoriefynd eller toxicitet upptäcks kliniskt, bör möjligheten att patienten använder andra läkemedel som är interaktiva med metotrexat (t.ex. läkemedel som kan påverka elimineringen av metotrexat eller dess bindning till serumets albumin) alltid beaktas.

Tabletterna innehåller laktos (se avsnitt 2). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidig administrering av kalciumfolinathydrat och folsyraantagonister (t.ex. cotrimoxazol, pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten försvagas eller försvinna helt och hållet.

Kalciumfolinathydrat kan försvaga effekten av antiepileptika såsom fenobarbital, primidon, fenytoin och suximider samt öka frekvensen av anfall (plasmakoncentrationen av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan ses minska, eftersom levermetabolismen ökar för att folater är kofaktorer) (se även avsnitt 4.4 och 4.8).

Samtidig användning av kloramfenikol och folsyra kan försvaga den hematopoetiska effekten av folsyra hos patienter med folatbrist.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillräckliga och kontrollerade kliniska studier har inte utförts hos gravida och ammande kvinnor. Officiella reproduktionsstudier utförda med djur har inte gjorts med kalciumfolinathydrat. Det finns inga tecken på att kalciumfolinathydrat skulle ha skadliga effekter då det ges under graviditeten. Under graviditeten bör metotrexat endast ges med noggranna indikationer, varvid läkemedlets nytta för modern utvärderas i förhållande till riskerna för fostret. Ifall metotrexatbehandlingen eller övrig folatantagonistbehandling (se produktresuméerna för läkemedlen i fråga) utförs oberoende av graviditet, finns det inga begränsningar för användning av kalciumfolinathydrat för att minska toxicitet eller effekterna av andra symptom.

Användning av 5-fluorouracil är vanligtvis kontraindicerad under graviditet och amning; detta gäller också för samtidig användning av kalciumfolinathydrat och 5-fluorouracil.

Se även produktresuméerna för produkter som innehåller metotrexat, övriga folatantagonister och 5-fluorouracil.

Amning

Det är okänt om kalciumfolinathydrat utsöndras i människans bröstmjolk. Kalciumfolinathydrat kan användas under amning om det på basen av terapeutiska indikationer anses nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har inte konstaterats.

4.8 Biverkningar

Alla terapeutiska indikationer:

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade 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)

	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet			Allergiska reaktioner, inklusive anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner och urtikaria
Psykiska störningar		Sömnlöshet, rastlöshet och depression efter höga doser	
Centrala och perifera nervsystemet		Ökning av epileptiska anfall (se även avsnitt 4.5)	
Magtarmkanalen		Störningar i magsäcken och tunntarmen efter höga doser	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Feber har iakttagits när kalciumfolinathydrat har administrerats som injektionslösning		

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

I allmänhet är säkerhetsprofilen beroende av den använda doseringen av 5-fluorouracil beroende på de ökade toxiciteterna som är inducerade av 5-fluorouracil.

	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Nedsatt benmärgsfunktion, inklusive dödliga fall		
Metabolism och nutrition			Hyperammonemi
Hud och subkutan vävnad		Hand-fotsyndrom	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Slemhinneinflammation, inklusive muninflammation och läppinflammation. Slemhinneinflammation har lett till döden.		

Månatlig behandling:

	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar och illamående

Ökning av andra toxiska effekter av 5-fluorouracil (t.ex. neurotoxicitet) har inte konstaterats.

Behandling varje vecka:

	Mycket vanliga
Magtarmkanalen	Diarré i samband med högre toxicitet och dehydrering som leder till sjukhusbehandling och t.o.m. till döden

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

Rapporterade fall av följsjukdomar hos patienter som fått betydligt högre kalciumfolinathydratdoser än de rekommenderade saknas. Det är dock möjligt att stora mängder kalciumfolinathydrat kan upphäva den kemoterapeutiska effekten av folsyraantagonister.

Kalciumfolinathydrat saknar en specifik antidot. Vid överdoseringsfall ska patienten behandlas med nödvändiga stödåtgärder. Om överdoseringen skett i samband med behandling med 5-fluorouracil, ska överdoseringsinstruktioner för 5-fluorouracil följas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, överdoseringar m.m., medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling, ATC-kod: V03AF03.

Kalciumfolinhydrat är ett kalciumsalt av 5-formyltetrahydrofolsyra. Det är en aktiv metabolit av folsyra och ett essentiellt koenzym vid nukleinsyrasyntesen vid cellgiftsterapi.

Kalciumfolinhydrat används ofta för att minska toxiciteten av folatantagonister, såsom metotrexat, och antagonisera deras effekter. Kalciumfolinhydrat och folatantagonister delar samma transportämne i cellväggen och konkurrerar om transport in i cellen, och stimulerar flödet av folatantagonister. Kalciumfolinhydrat skyddar också celler från effekterna av folatantagonisten genom att fylla folatlagret. Kalciumfolinhydrat fungerar som en i förväg reducerad H4-folatälla; det kan på detta sätt kringgå folatantagonisthinder och fungera som en källa till olika koenzymformer av folsyra.

Kalciumfolinhydrat används också ofta till biokemisk modifiering av fluoropyridin (5-FU) för att öka dess celltoxiska aktivitet. 5-FU förebygger tymidylatsyntes (TS) som är ett väsentligt enzym som deltar i biosyntesen av pyrimidin. Kalciumfolinhydrat ökar förebyggandet av TS genom att öka det intracellulära folatlagret och därmed stabilisera 5-FU-TS-komplexet och öka aktiviteten.

Kalciumfolinhydrat kan administreras intravenöst för att förebygga och behandla folatbrist då det inte kan förebyggas eller korrigeras genom oral administrering av folsyra. Detta kan vara fallet t.ex. om näringsintaget i sin helhet sker förbi matsmältningskanalen och i samband med allvarlig malabsorption.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Kalciumfolinhydrat absorberas snabbt i magtarmkanalen efter oral administrering. Vid oral administrering är absorptionen av kalciumfolinhydrat mättande vid doser över 25 mg. Biotillgängligheten av kalciumfolinhydrat är 97 % från 25 mg, 75 % från 50 mg och 37 % från 100 mg. När kalciumfolinhydrat administreras som vattenlösligt i muskeln, är dess systemiska utnyttjande jämförbart med intravenös administrering. Den maximala koncentrationen som uppnås i serumet (C_{max}) är dock lägre.

Distribution

Distributionsvolymen av folinsyra är okänd. Moderssubstansens (D/L-formyl-tetrahydrofolsyrans, folinsyras) maximala serumkoncentration uppnås 10 minuter efter intravenös administrering.

AUC av L-5-formyl-THF och 5-metyl-THF var $28,4 \pm 3,5$ mg*min/liter och 129 ± 112 mg*min/liter med en dos på 25 mg. Den inaktiva D-isomeren uppträder som större koncentrationer än L-5-formyltetrahydrofolat. Folat koncentreras i cerebrospinalvätskan men distribution sker till alla vävnader.

Metabolism

Kalciumfolinhydrat är ett racemat där L-formen (L-formyltetrahydrofolat, L-5-formyl-THF) är den aktiva enantiomeren. Den viktigaste metaboliprodukten av folinsyra är 5-metyl-tetrahydrofolsyra (5-metyl-THF) som bildas främst i levern och på tarmarnas slemhinnor.

Eliminering

Elimineringens halveringstid för den aktiva L-formen är 32–35 minuter och för den inaktiva D-formen 352–485 minuter. Den totala terminala halveringstiden för de aktiva metaboliterna är ca 6 timmar (efter intravenös och intramuskulär administrering).

Utsöndring

80–90 % via urinen (5- och 10-formyltetrahydrofolaterna som inaktiva metaboliter), 5–8 % med avföringen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk data som skulle ha en betydelse för den kliniska säkerheten utöver data som finns i produktresuméns andra delar fattas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15 °C–25 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk och HDPE-skruvlock.
Förpackningsstorlekar 10 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8797

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 juli 1984

Datum för den senaste förnyelsen: 2 november 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.5.2021