

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa foliinihappoa.  
Yksi 5 ml:n injektio-pullo sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 50 mg:aa foliinihappoa.

Yksi 10 ml:n injektio-pullo sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:aa foliinihappoa.

Yksi 20 ml:n injektio-pullo sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa foliinihappoa.

Yksi 30 ml:n injektio-pullo sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 300 mg:aa foliinihappoa.

Yksi 50 ml:n injektio-pullo sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 500 mg:aa foliinihappoa.

Yksi 100 ml:n injektio-pullo sisältää kalsiumfolinaattihydraattia määrän, joka vastaa 1000 mg:aa foliinihappoa.

Yksi mg foliinihappoa vastaa 1,08 mg:aa kalsiumfolinaattia.

#### Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 3,15 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (inj./inf.).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, ei ole näkyviä hiukkasia.

pH: 6,5–8,5

Osmolaliteetti 260-310 mOsmol/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kalsiumfolinaatti on tarkoitettu:

- foolihapon estäjien, kuten metotreksaatin, aiheuttaman toksisuuden vähentämiseen sekä toimimaan näiden vastavaikuttajana yliannostuksessa aikuisten ja lasten solunsalpaajahoidossa. Solunsalpaajahoidossa tätä toimenpidettä nimitetään yleisesti kalsiumfolinaattisuojuukseksi;
- yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa solunsalpaajahoidossa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidossa

Koska kalsiumfolinaattisuojausten hoito-ohjelma riippuu olennaisesti keskisuurina tai suurina annoksina annettavan metotreksaatin annostuksesta ja antotavasta, kalsiumfolinaattisuojausten annostus määräytyy metotreksaattihoito-ohjelman mukaan. Siksi kalsiumfolinaatin annostus ja antotapa on paras määrittellä keskisuuri- ja suuriannoksisen metotreksaattihoito-ohjelmaan perustuen.

Seuraavia ohjeita voi käyttää esimerkkeinä aikuisille, iäkkäille ja lapsille käytetyistä annostuksista:

Kalsiumfolinaattisuojauksessa valmiste on annettava parenteraalisesti potilaille, jolla on imeytymishäiriö tai jokin muu maha-suolikanavan häiriö, jonka yhteydessä imeytyminen suolesta ei ole varmaa. Jos annokset ovat yli 25-50 mg, ne on annettava parenteraalisesti, koska kalsiumfolinaatti imeytyy suolesta kyllästyvästi.

Kalsiumfolinaattisuojaus on välttämätön, kun metotreksaattiannos on yli 500 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta, ja sitä on harkittava, kun annos on 100-500 mg/m<sup>2</sup> kehon pinta-alasta. Kalsiumfolinaattisuojausten annostus ja kesto riippuvat ensisijaisesti metotreksaattihoidon tyypistä ja annostuksesta, toksisuusoireiden ilmenemisestä sekä yksilön kyvystä eliminoida metotreksaattia. Ensimmäinen kalsiumfolinaattiannos on yleensä 15 mg (6-12 mg/m<sup>2</sup>), ja se annetaan 12-24 tunnin kuluessa (viimeistään 24 tunnin kuluttua) metotreksaatti-infuusion aloittamisesta. Sama annos annetaan 6 tunnin välein 72 tunnin ajanjakson aikana. Usean parenteraalisen annoksen jälkeen voidaan siirtyä suun kautta otettavaan lääkemuootoon.

Kalsiumfolinaatin annon lisäksi toimenpiteet, joilla varmistetaan metotreksaatin nopea erityminen (virtsanerityksen pitäminen suurena ja virtsan alkalisointi) ovat olennainen osa kalsiumfolinaattisuojausta. Munuaisten toimintaa on seurattava mittaamalla päivittäin seerumin kreatiniinipitoisuus.

Metotreksaatin jäännöspitoisuus on mitattava 48 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloittamisesta. Jos metotreksaatin jäännöspitoisuus on > 0,5 mikromol/l, kalsiumfolinaatin annostusta on muutettava seuraavan taulukon mukaan:

Metotreksaatin jäännöspitoisuus veressä 48 tunnin kuluttua metotreksaattihoidon aloittamisesta:	Kalsiumfolinaattisä, joka annetaan 6 tunnin välein 48 tunnin ajan tai kunnes metotreksaattipitoisuus on alle 0,05 mikromol/l
≥ 0,5 mikromol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 mikromol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 mikromol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

### **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 metastasoineen kolorektaalisyövän hoidossa. Näiden yhdistelmien käytöstä lapsille ei ole tietoja:

*Hoito kahdesti kuukaudessa:* 200 mg/m<sup>2</sup> kalsiumfolinaattia laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona, sitten 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorourasiilia bolusinjektiona ja 22 tunnin 5-fluorourasiili-infuusio (600 mg/m<sup>2</sup>) laskimoon kahtena peräkkäisenä päivänä, joka toisen viikon päivinä 1 ja 2.

*Hoito kerran viikossa:* 20 mg/m<sup>2</sup> kalsiumfolinaattia bolusinjektiona laskimoon tai 200-500 mg/m<sup>2</sup> 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon sekä 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorourasiilia bolusinjektiona laskimoon joko kalsiumfolinaatti-infuusion puolivälissä tai sen lopussa.

*Hoito kerran kuukaudessa:* 20 mg/m<sup>2</sup> kalsiumfolinaattia bolusinjektiona laskimoon tai 200-500 mg/m<sup>2</sup> 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon, sitten heti 425 tai 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorourasiilia bolusinjektiona laskimoon viitenä peräkkäisenä päivänä.

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

Lääkäri päättää tarvittavien hoitajaksojen lukumäärästä.

### **Vasta-aineena foolihapon estäjiin kuuluville trimetrekseksaattille, trimetopriimille ja pyrimetamiinille**

#### *Trimetrekseksaattitoksisuus:*

- Estohoito: Kalsiumfolinaattia on annettava jokaisena trimetrekseksaattihoidon päivänä sekä 72 tunnin ajan viimeisen trimetrekseksaattiannoksen jälkeen. Kalsiumfolinaattia voi antaa joko 20 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 5-10 minuutin ajan 6 tunnin välein (kokonaisvuorokausiannos 80 mg/m<sup>2</sup>) tai 4 x 20 mg/m<sup>2</sup> suun kautta tasaisin antovälein. Päivittäistä kalsiumfolinaattiannosta pitää muuttaa trimetrekseksaatin hematotoksisuuden mukaan.
- Yliannostus (voi tapahtua, kun trimetrekseksaatin annos on yli 90 mg/m<sup>2</sup> eikä potilas saa samanaikaisesti kalsiumfolinaattia): trimetrekseksaattihoidon loputtua 40 mg/m<sup>2</sup> kalsiumfolinaattia laskimoon 6 tunnin välein kolmen päivän ajan.

#### *Trimetopriimitoksisuus:*

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

#### *Pyrimetamiinitoksisuus:*

- Sekä suuriannoksisessa että pitkäkestoisessa pieniannoksisessa pyrimetamiinihoidossa on annettava samanaikaisesti 5-50 mg/vrk kalsiumfolinaattia potilaan veriarvojen mukaan.

### **Antotapa**

Laskimoon tai lihakseen.

Laskimoon annettaessa kalsiumfolinaattia saa injisoida enintään 160 mg minuutissa luoksen kalsiumpitoisuuden vuoksi.

Calcium folinate Kalceksin voi laimentaa laskimoon annettavaa infuusiota varten ennen käyttöä. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pernisioosi anemia tai jokin muu B<sub>12</sub>-vitamiinin puutteesta johtuva anemia.

Kalsiumfolinaatin käyttö metotrekseksaatin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imetyksen aikana, katso kohta 4.6 ja metotrekseksaattia ja 5-fluorourasiilia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kalsiumfolinaattia saa antaa injektiona vain lihakseen tai laskimoon. Kalsiumfolinaattia ei saa antaa selkäydinnesteeseen. Kun kalsiumfolinaattia on annettu intratekaalisesti metotrekseksaatin intratekaalisen yliannostuksen jälkeen, on ilmoitettu kuolemantapaus.

### **Yleistä**

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

Kalsiumfolinaattihoito voi peittää alleen pernisiiosin anemian tai jonkin muun B<sub>12</sub>-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian.

Monet sytotoksiset lääkevalmisteet – suoraan tai epäsuoraan DNA-synteesiä estävät (hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini, tioguaaniini) – aiheuttavat makrosytoosia. Tämänlaista makrosytoosia ei pidä hoitaa kalsiumfolinaatilla.

Epilepsiapotilailla, jotka käyttävät 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. kohta 4.5)

### Kalsiumfolinaatti/5-fluorourasiili

Kalsiumfolinaatti voi suurentaa 5-fluorourasiilin aiheuttaman toksisuuden riskiä, etenkin iäkkäillä tai heikkokuntoisilla potilailla. Toksisuus ilmenee yleisimmin leukopeniana, limakalvotulehduksena, suutulehduksena ja/tai ripulina, joka voi olla annosta rajoittavaa. Kun kalsiumfolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, toksisuustapauksissa 5-fluorourasiilin annostusta on pienennettävä enemmän kuin käytettäessä pelkkää 5-fluorourasiilia.

Yhdistelmähoitoa 5-fluorourasiililla ja kalsiumfolinaatilla ei saa aloittaa eikä jatkaa, jos potilaalla on maha-suolikanavan toksisuuden oireita vaikeusasteesta riippumatta, ennen kuin kaikki nämä oireet ovat hävinneet kokonaan.

Koska 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 ilmenee ripulia ja/tai suutulehdusta, on suositeltavaa pienentää 5-fluorourasiiliannosta, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan.

Erityisesti iäkkäät sekä potilaat, joiden fyysinen toimintakyky on sairauden heikentämä, ovat alttiita näille toksisuuksille. Siksi tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Iäkkäiden ja alustavaa sädehoitoa saaneiden potilaiden hoito on suositeltavaa aloittaa tavanomaista pienemmällä 5-fluorourasiiliannostuksella.

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

5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden veren kalsiumpitoisuutta on seurattava, ja 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. Potilaille, joilla metotreksaatin ensivaiheen eliminaatio hidastuu, kehittyä todennäköisesti korjaantuvaa munuaisten vajaatoimintaa ja muita metotreksaattiin liittyviä toksisuuksia (ks. metotreksaatin valmisteyhteenveto). Potilaalla entuudestaan olevaan tai metotreksaatin aiheuttamaan munuaisten vajaatoimintaan saattaa liittyä metotreksaatin erittymisen hidastuminen, mikä voi lisätä tarvetta käyttää kalsiumfolinaattia tavallista suurempina annoksina 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 kuljetusjärjestelmän toiminnan heikkenemisestä johtuva metotreksaattiresistenssi aiheuttaa myös foliinihapposuojaukseen kohdistuvaa resistenssiä, koska nämä lääkeaineet käyttävät samaa kuljetusjärjestelmää.

Folaatin estäjän, kuten metotreksaatin, tahaton yliannostus on hoidettava lääketieteellisenä hätätilanteena. Metotreksaatin ja kalsiumfolinaattisuojausten antovälin pidentyessä kalsiumfolinaatin tehokkuus toksisuuden vastavaikuttajana vähenee.

Kun todetaan poikkeavia laboratorioarvoja tai klinisiä toksisuuksia, on aina selvitettävä, käyttääkö potilas muita lääkkeitä, joilla on yhteisvaikutuksia metotreksaatin kanssa (esimerkiksi lääkkeitä, jotka voivat häiritä metotreksaatin eliminaatiota tai sitoutumista seerumin albumiiniin).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,15 mg natriumia per yhtä liuoksen millilitraa, joka vastaa 0,16 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Foolihapon estäjän (esim. kotrimoksatsolin, pyrimetamiini, muut antibiootit, joilla on antifolaattivaikutusta, metotreksaatti) kanssa yhdessä käytettävä kalsiumfolinaatti voi joko heikentää foolihapon estäjän tehoa tai viedä sen tehon kokonaan.

Kalsiumfolinaatti voi heikentää epilepsialääkkeiden (fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni ja suksinimidit) vaikutusta ja lisätä kohtaustiheyttä (näiden entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden pitoisuus plasmassa voi pienentyä, koska maksametabolia lisääntyy, sillä folaatit ovat yksi kofaktoreista) (ks. kohta 4.4).

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 olevilla ja imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja klinisiä tutkimuksia. Eläinkokeet ovat riittämättömiä lisääntymistoksisuuden suhteen (ks. kohta 5.3). Kalsiumfolinaatin käytöllä raskauden aikana ei kuitenkaan ole osoitettu olevan 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 valmisteyhteenvetot.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö kalsiumfolinaatti ihmisen rintamaitoon. Kalsiumfolinaattia voi käyttää rintaruokinnan aikana, jos sitä pidetään tarpeellisena hoidon käyttöaiheiden perusteella.

##### Hedelmällisyys

Kalsiumfolinaatti on foolihapon aineenvaihdunnan välituote, ja sitä esiintyy luonnostaan elimistössä. Kalsiumfolinaatilla ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia eläimillä.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kalsiumfolinaatin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole näyttöä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRAn elinjärjestelmäluokkien mukaan ja niiden yleisyydet 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 esiintyvyyden arviointiin).

### **Kaikki käyttöaiheet**

#### Immuunijärjestelmä

*Hyvin harvinaiset:* allergiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot, nokkosihottuma.

#### Psyykkiset häiriöt

*Harvinaiset:* unettomuus, agitaatio ja masennus suurten annosten jälkeen.

#### Hermosto

*Harvinaiset:* epilepsiakohtausten lisääntyminen epilepsiapotilailla (ks. kohta 4.5).

#### Ruoansulatuselimistö

*Harvinaiset:* maha-suolikanavan häiriöt suurten annosten jälkeen.

#### Iho ja ihonalainen kudος

*Tuntematon:* Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Potilailla, jotka saavat foolihappoa yhdessä muiden aineiden kanssa, joilla tiedetään olevan yhteys näihin tiloihin; jotkut tapaukset voivat johtaa kuolemaan. Ei voida sulkea pois sitä, että foliinihappo vaikutti SJS/TEN:n esiintymiseen.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Melko harvinaiset:* kuume.

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

Turvallisuusprofiili riippuu yleensä käytettävästä 5-fluorourasiilin annostuksesta, koska kalsiumfolinaatti lisää 5-fluorourasiilin aiheuttamia toksisuuksia.

#### Veri ja imukudos

*Hyvin yleinen:* luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

*Tuntematon:* hyperammonemia.

#### Iho ja ihonalainen kudος

*Yleinen:* kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

*Hyvin yleinen:* limakalvotulehdus, mukaan lukien suutulehdus ja huulitulehdus. Limakalvotulehdus on aiheuttanut kuolemantapauksia.

### **Kuukausittainen hoito**

#### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleiset:* pahoinvointi, oksentelu ja ripuli.

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

## **Viikoittainen hoito**

### Ruoansulatuselimistö

*Hyvin yleiset:* ripuli, johon liittyy vaikea-asteinen toksisuus ja elimistön kuivuminen, joka 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhteiskäytössä mahdollisesti ilmenevää yliannostusta hoidetaan 5-fluorourasiilin valmisteyhteenvedossa yliannostuksesta annettujen ohjeiden mukaan.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi: V03AF03

Kalsiumfolinaatti on 5-formyyli-tetrahydrofoolihapon kalsiumsuola. Se on foliinihapon aktiivinen metaboliitti ja välttämätön koentsyymi nukleinihapon synteesissä solunsalpaajahoidossa.

Kalsiumfolinaattia käytetään usein vähentämään foolihapon estäjien, kuten metotreksaatin, toksisuutta ja toimimaan niiden vastavaikuttajana. Kalsiumfolinaatti ja foolihapon estäjät käyttävät samaa solukalvon kuljettajaproteiinia ja kilpailevat kuljetuksesta solun sisään, mikä stimuloi foolihapon estäjien effluksia. Kalsiumfolinaatti suojaa soluja foolihapon estäjien vaikutuksilta myös 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. Näin voi käydä esimerkiksi täydellisessä parenteraalisessa ravitsemuksessa (TPN) ja vaikeissa

imeytymishäiriöissä. Kalsiumfolinaattia käytetään myös foolihapon puutteesta johtuvan megaloblastianemian hoitoon, silloin kun hoitoa ei voida antaa suun kautta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Lihakseen annetun vesiliuoksen systeeminen hyötyosuus on verrattavissa laskimonsisäisen annon hyötyosuuteen. Seerumin huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) jää kuitenkin lihakseen annossa pienemmäksi.

### 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  $129 \pm 112$  mg·min/l. Inaktiivisen D-isomeerin pitoisuus on suurempi kuin L-5-formyyli-tetrahydrofolaatin.

### 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.

### 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 (annettuna laskimoon ja lihakseen). 80-90 % erittyy virtsaan (5- ja 10-formyyli-tetrahydrofolaatit inaktiivisina metaboliitteina), 5-8 % ulosteeseen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kalsiumfolinaatilla ei ole tehty genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, hedelmällisyyttä ja pre-/postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia.

Alkion ja sikiön lisääntymistoksisuustutkimuksia on tehty rotilla ja kaniineilla. Rotille annettiin korkeintaan  $1\ 800$  mg/m<sup>2</sup>, joka on 9 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos, ja kaneille  $3\ 600$  mg/m<sup>2</sup>, joka on 18 kertaa ihmiselle suositeltu enimmäisannos. Rotilla ei havaittu alkion sikiötoksisuutta. Kaniinien enimmäisannoksia käytettäessä alkion resorptio lisääntyi eikä muita haitallisia vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen ollut. Resorptiota ei havaittu annosryhmissä 6-kertaisella ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen verrattuna.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuuksia on ilmoitettu kalsiumfolinaatin injisoitavien lääkemuojojen ja droperidolin, 5-fluorourasiilin, foskarnetin ja metotreksaatin injisoitavien lääkemuojojen välillä.

*Droperidoli*



- Droperidoli 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.
- Droperidoli 2,5 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 10 mg/0,5 ml kanssa; välitön saostuminen, kun lääkkeet injisoitiin peräkkäin Y-liitokseen huuhtelematta Y-liittimen sivuhaaraa 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 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen kanssa tai ilman sitä, on todettu yhteensopimattomaksi eri sekoitusmäärinä ja säilytettynä polyvinyylikloridisäiliöissä 4 °C:ssa, 23 °C:ssa tai 32 °C:ssa.

#### *Foskarnetti*

Foskarnetti 24 mg/ml ja kalsiumfolinaatti 20 mg/ml; liuoksen on ilmoitettu muuttuneen sameaksi ja keltaiseksi.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

Injektiopullon avaamisen jälkeen: tuote on käytettävä välittömästi.

#### Laimennetun lääkevalmisteen säilytys

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4 vrk ajan 25 °C lämpötilassa (valolta suojattuna) ja 2–8 °C lämpötilassa laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävä säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 2–8 °C lämpötilassa laimennettuna 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksella.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamis-/laimentamismenetelmä estä mikrobikontaminaation vaaraa. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml tai 100 ml liuosta pakattuna kirkaaseen lasista valmistettuun injektiopulloon, jossa on bromobutylikumitulppa ja alumiininen repäisysinetti. Injektiopullot on ulkopakkauksen sisällä.

Pakkauskoot:

1, 5 tai 10 x 5 ml:n injektiopullit

1 tai 10 x 10 ml:n injektiopullit

1 tai 10 x 20 ml:n injektiopullit  
1 tai 10 x 30 ml:n injektiopullit  
1 tai 10 x 50 ml:n injektiopullit  
1 tai 10 x 100 ml:n injektiopullit

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Vain kertakäyttöön.

Liuos tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Älä käytä, jos siinä on näkyviä merkkejä pilaantumisesta (esim. hiukkasia). Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

### Laimentaminen infuusiota varten

Antaaksesi potilaalle annoksen vedä potilaalle tarkoitettua annosta vastaava määrä Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injektio- /infuusionesteliuosta aseptisesti injektiopullosta ja laimenna se sitten millä tahansa alla mainitulla yhteensopivalla liuoksella.

Säilytysolosuhteet ja kesto aika laimentamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

Laskimonsisäistä infuusiota varten voidaan laimentaa seuraavilla:

- natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) injektioneeste, liuos;
- glukoosi 50 mg/ml (5 %) injektioneeste, liuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

42093

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.11.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 10 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 5 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 50 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 10 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 100 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 20 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 200 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 30 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 300 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 50 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 500 mg folinsyra.

Varje injektionsflaska med 100 ml lösning innehåller kalciumfolinathydrat motsvarande 1000 mg folinsyra.

Varje 1 mg folinsyra motsvarar 1,08 mg kalciumfolinat.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 3,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf).

Klar färglös eller gulaktig lösning, fria från synliga partiklar.

pH mellan 6,5 och 8,5

Osmolalitet 260-310 mOsmol/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Kalciumfolinat är indicerat:

- för att minska toxiciteten och motverka effekterna av folsyraantagonister såsom metotrexat vid cytotoxisk behandling och vid överdosering hos vuxna och barn. Inom cytotoxisk behandling kallas detta vanligtvis för kalciumfolinat-rescue;
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Kalciumfolinat-rescue vid metotrexatbehandling

Eftersom doseringsregimerna för kalciumfolinat-rescue till stor del beror på dos och administreringsätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för

metotrexatbehandlingen att avgöra doseringsregimen för kalciumfolinat-rescue-behandlingen. Vid val av dos och administreringsätt av kalciumfolinat hänvisas därför till det aktuella protokollet för intermediär- eller högdosmetotrexatbehandlingen.

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

Kalciumfolinat-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.

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

Dosering och behandlingstid för användning av kalciumfolinat beror primärt på behandlingstyp och dosering av metotrexat, förekomst av toxicitetssymtom samt på den individuella utsöndringsnivån av metotrexat. I regel ska 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 under en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan ett byte ske till oral läkemedelsform.

Förutom administrering av kalciumfolinat är mätningar för att säkerställa snabb utsöndring av metotrexat (upprätthållande av hög urinproduktion och alkalisering av urinen) en väsentlig del av kalciumfolinat-rescue-behandlingen. Njurfunktionen ska övervakas genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Fyrtioåtta (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 metotrexatadministreringen:	Extra kalciumfolinat som ska administreras var 6:e timme i 48 timmar eller till dess att metotrexatnivån är under 0,05 mikromol/l:
≥ 0,5 mikromol/l	15 mg/m <sup>2</sup>
≥ 1,0 mikromol/l	100 mg/m <sup>2</sup>
≥ 2,0 mikromol/l	200 mg/m <sup>2</sup>

### **I kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling**

Olika regimer och doseringar har använts, utan att någon dos 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 dessa kombinationer hos barn:

*Behandling varannan vecka:* Kalciumfolinat 200 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 2 timmar, följt av 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som intravenös bolusdos samt 22 timmars infusion av 5-fluorouracil (600 mg/m<sup>2</sup>) i två på varandra följande dagar (dag 1 och 2), varannan vecka.

*Veckovis behandling:* Kalciumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> som intravenös bolusinjektion, eller 200 till 500 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 2 timmar, följt av 500 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion mitt i eller vid slutet av kalciumfolinatinfusionen.

*Månadsvis behandling:* Kalciumfolinat 20 mg/m<sup>2</sup> som intravenös bolusinjektion, eller 200 till 500 mg/m<sup>2</sup> som intravenös infusion under 2 timmar, omedelbart följt av 425 eller 370 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracil som intravenös bolusinjektion under de fem följande dagarna.

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 upprepade 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/m<sup>2</sup> under 5 till 10 minuter var 6:e timme upp till en total dygnsdos om 80 mg/m<sup>2</sup>, eller peroralt med fyra doser om vardera 20 mg/m<sup>2</sup> givet med samma tidsintervall. Dygnsdosen av kalciumfolinat ska anpassas till trimetrexats hematologiska toxicitet.
- Överdoser (kan inträffa vid trimetrexatdoser över 90 mg/m<sup>2</sup> utan samtidig administrering av kalciumfolinat): Efter utsättning av trimetrexat ges kalciumfolinat 40 mg/m<sup>2</sup> intravenöst var 6:e timme i tre dygn.

#### *Trimetoprimtoxicitet:*

- Efter utsättning av trimetoprim ges kalciumfolinat 3-10 mg/dygn, tills blodvärden 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 perifera blodvärden.

### **Administreringssätt**

För intravenös eller intramuskulär användning.

Vid intravenös administrering ska inte mer än 160 mg kalciumfolinat per minut injiceras, på grund av kalciuminnehållet i lösningen.

Vid intravenös infusion kan Calcium folinate Kalceks spädas ut före användning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Perniciös anemi eller andra anemier orsakade av B<sub>12</sub>-brist.

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Kalciumfolinat ska endast ges som intramuskulär eller intravenös injektion och får inte administreras intratekalt. Dödsfall har rapporterats då folsyra har administrerats intratekalt i samband med intratekal överdosering av metotrexat.

#### Allmänt

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

Behandling med kalciumfolinat kan maskera perniciös anemi och andra anemier orsakade av B<sub>12</sub>-brist.

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

Hos patienter med epilepsi som behandlas med fenobarbital, fenytoin, primidon och 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 avsnitt 4.5).

#### Kalciumfolinat/5-fluorouracil

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

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat ska 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 symptomen fullständigt upphört; en snabb klinisk försämring, vilket kan ha dödlig utgång, kan inträffa. Om diarré och/eller stomatit uppkommer rekommenderas en sänkning av dosen 5-fluorouracil, till dess att symptomen helt har försvunnit.

Äldre och patienter som på grund av sjukdom har låg fysisk funktionsförmåga är särskilt 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 bör monitoreras hos patienter som tar 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 följd av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna. Patienter med fördröjd metotrexatelimination i tidig fas, löper hög risk 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 höga kalciumfolinatdoser måste undvikas eftersom då detta kan försvaga metotrexats antitumöraktivitet, särskilt i CNS-tumörer där kalciumfolinat ackumuleras vid upprepad dosering.

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

En oavsiktlig överdosering av en folsyraantagonist, såsom metotrexat, ska behandlas som en medicinsk nödsituation. Kalciumfolinats förmåga att motverka metotrexat-toxicitet avtar ju längre tid som går mellan metotrexatadministrering och kalciumfolinat-rescue.

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 utsöndringen av metotrexat eller dess bindning till serumalbumin).

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,15 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,16 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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

När kalciumfolinat ges tillsammans med en folsyraantagonist (t.ex. co-trimoxazol, pyrimetamin, andra antibiotika med en antifolateffekt, metotrexat) kan effekten av folatantagonisten antingen reduceras eller neutraliseras fullständigt.

Kalciumfolinat kan minska effekten av antiepileptika: fenobarbital, fenytoin, primidon och succinimider, vilket kan öka frekvensen av epileptiska anfall (plasmanivån av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan sänkas till följd av att den hepatiske metabolismen är ökad, eftersom folater är en av cofaktorerna) (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av kalciumfolinat och 5-fluorouracil har visats sig 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 kliniska studier har genomförts på gravida eller ammande kvinnor. Djurstudier är otillräckliga med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Det finns dock inga indikationer på att kalciumfolinat inducerar skadliga effekter, om det administreras under graviditet. Vid graviditet, ska metotrexat endast ges på strikta indikationer, sedan fördelarna för modern vägs mot de möjliga riskerna för fostret. Om behandling med metotrexat eller andra folsyraantagonist 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 folsyraantagonist och 5-fluorouracil.

### Amning

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

### Fertilitet

Kalciumfolinat är en intermediär produkt vid metabolisering av folsyra och förekommer naturligt i kroppen. Inga fertilitetsstudier har utförts med kalciumfolinat på djur.

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

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

## **4.8 Biverkningar**

Frekvenserna enligt MedDRA 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).

### **Alla terapeutiska indikationerna**

#### Immunsystemet

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

#### Psykiatriska störningar

*Sällsynta*: insomni, agitation och depression efter höga doser.

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Sällsynta*: ökad anfallsfrekvens hos patienter med epilepsi (se avsnitt 4.5).

#### Magtarmkanalen

*Sällsynta*: gastrointestinala sjukdomar efter höga doser.

#### Hud och subkutan vävnad

*Ingen känd frekvens*: Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Hos patienter som får folinsyra i kombination med andra medel som förknippas med dessa tillstånd; vissa fall med dödlig utgång. Det kan inte uteslutas att folsyra bidrar till förekomst av SJS/TEN.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe

*Mindre vanliga*: feber.

### **Endast kombinationsbehandling med 5-fluorouracil**

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

#### Blodet och lymfsystemet

*Mycket vanliga*: benmärgssvikt, inklusive fall med dödlig utgång.

#### Metabolism och nutrition

*Ingen känd frekvens*: hyperammonemi.

#### Hud och subkutan vävnad

*Vanliga*: palmar-plantar erytrodysestesi.

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe

*Mycket vanliga*: mukositt, inklusive stomatit och keilit. Dödsfall har inträffat till följd av mukositt.

### **Månadsvis behandling**

#### Magtarmkanalen

*Mycket vanliga*: illamående, kräkningar och diarré.

Ingen förstärkning av andra 5-fluorouracilinducerade förgiftningssymtom (t.ex. neurotoxicitet).

### **Veckovis behandling**

#### Magtarmkanalen

*Mycket vanliga*: diarré med hög grad av toxicitet och uttorkning, resulterande i 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Inga följdtilstånd har rapporterats hos patienter som har fått signifikant mer kalciumfolinat än den rekommenderade doseringen. Överdoser av kalciumfolinat kan dock upphäva den kemoterapeutiska effekten av folsyraantagonist.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Kalciumfolinat används frekvent för att reducera toxicitet och motverka effekten av folsyraantagonist såsom metotrexat. Kalciumfolinat och folsyraantagonist använder samma bärare för membrantransport och konkurrerar om transport in i cellen, vilket stimulerar efflux av folsyraantagonist. Kalciumfolinat skyddar också cellerna från effekterna av folsyraantagonist genom att fylla på med reducerat folinat. Kalciumfolinat fungerar som en pre-reducerad källa för H4-folat. Därför kan blockad av folsyraantagonist kringgå och kalciumfolinat fungera som en källa för olika co-enzymformer av folsyra.

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

Kalciumfolinat kan 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. Det är också indicerat 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 ( $C_{max}$ ).

#### Distribution

Distributionsvolymen för folinsyra är inte känd. Maximal serumkoncentration för modersubstansen (D/L-5-formyltetrahydrofolsyra [folinsyra]) nås 10 minuter efter i.v. administrering.

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

### 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-metyltetrahydrofolsyra (5-metyl-THF), som främst bildas i levern och i intestinal mukosa.

### Eliminering

Halveringstiden 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). 80-90 % utsöndras via urinen (5- och 10-formyltetrahydrofolat inaktiva metaboliter) och 5-8 % via feces.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier av genotoxicitet, karcinogenicitet, fertilitet och pre-/postnatal utveckling har inte utförts med kalciumfolinat.

Embryo-fetal reproduktionstoxicitetsstudier har utförts på råttor och kaniner. Råttor doserades upp till 1 800 mg/m<sup>2</sup> vilket är 9 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor, och kaniner doserades upp till 3 600 mg/m<sup>2</sup> vilket är 18 gånger den maximala rekommenderade dosen för människor. Det observerades ingen fostertoxicitet hos råttor. Vid maximal dos hos kaniner fanns en ökning av embryonala resorptioner och inga andra negativa effekter på embryo-fosterutveckling. Inga resorptioner noterades i dosgrupper vid 6 gånger den maximala rekommenderade humana dosen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Inkompatibilitet har rapporterats mellan injektionsformen av kalciumfolinat och injektionsformerna av droperidol, 5-fluorouracil, foskarnet och metotrexat.

#### *Droperidol*

- 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.
- 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 5-fluorouracil, eftersom fällning kan bildas. Fluorouracil 50 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml, med eller utan glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning, 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.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

2 år

Efter injektionsflaskans öppnande: Läkemedlet ska användas omedelbart.

#### Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 4 dagar vid 25 °C (skyddat från ljus) och vid 2 till 8 °C efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas omedelbart. Om den utspädda lösningen inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C efter spädning med glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml eller 100 ml lösning i klara injektionsflaskor av glas förslutna med bromobutylgummipropp och förseglade med en aluminiumförsegling. Injektionsflaskor är förpackade i ytterkartonger.

Förpackningsstorlekar:

1, 5 eller 10 injektionsflaskor à 5 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 10 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 20 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 30 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 50 ml

1 eller 10 injektionsflaskor à 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Använd inte vid synliga tecken på försämring (t.ex. partiklar). Endast klar lösning fria från partiklar ska användas.

Spädning för intravenös infusion

Administrera dosen till en given patienten genom att aseptiskt dra upp lämplig mängd Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning från injektionsflaskan och därefter späda med någon av de kompatibla lösningarna som nämns nedan.  
Information om förvaringsanvisningar och hållbarhet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

För intravenös infusion kan spädas med:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning;
- glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

AS KALCEKS  
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland  
Tfn: +371 67083320  
E-post: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

42093

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

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.11.2023