

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Calciumfolinat Hospira 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra sisältää kalsiumfolinaattia vastaten 10 mg foliinihappoa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kalsiumfolinaatin käyttöaiheet:

- Foolihappoantagonistien, kuten metotreksaatin, toksisuuden ja vaikutuksen vähentäminen
- sytostaattihoidon yhteydessä sekä yliannostuksissa aikuisilla ja lapsilla. Sytostaattihoidossa tämä toimenpide tunnetaan yleisesti nimellä ”kalsiumfolinaattisuojaus”;
- Yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytostaattihoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan laskimon- ja lihaksensisäisesti. Kalsiumfolinaattia ei saa antaa selkäydinnesteeseen. Laskimonsisäisen annostelun yhteydessä kalsiumfolinaattia tulisi injektoida enintään 160 mg minuutissa liuoksen kalsiumpitoisuuden takia.

Kalsiumfolinaatti voidaan laimentaa ennen laskimonsisäistä infuusiota 0,9 % natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukosiliuoksella. Katso myös kohdat 6.3 ja 6.6.

Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidon yhteydessä:

Koska kalsiumfolinaattisuojauksen annostelu riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keskisuurin ja suurin annoksin, metotreksaattihoidon protokolla määrää kalsiumfolinaattisuojauksen annostuksen. Siksi kalsiumfolinaatin annostuksen ja antotavan on parasta perustua keskisuuri- ja suuriannoksiseen metotreksaattiprotokollaan.

Seuraavana esimerkkejä aikuisilla, vanhuksilla ja lapsilla käytettävistä annoksista:

Kalsiumfolinaattisuojaus tulee antaa parenteraalisesti potilaille, joilla on imeytymishäiriö tai jokin muu häiriö ruoansulatuskanavassa, joka tekee imeytymisen suolistosta epävarmaksi. Annokset, jotka ylittävät 25-50 mg tulee antaa parenteraalisesti, koska kalsiumfolinaatin imeytyminen suolistosta on kyllästynyt.

Kalsiumfolinaattihoito 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.

Kalsiumfolinaattisuojauksen annostelu ja hoidon kesto riippuvat ensisijaisesti metotreksaattihoidon

tyypistä ja annostelusta, toksisten oireiden ilmenemisestä sekä yksilöllisestä metotreksaatin poistumisesta elimistöstä. Sääntönä pidetään että ensimmäinen kalsiumfolinaattiannos 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.

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

48 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloittamisesta tulee metotreksaatin jäännöspitoisuus mitata. Mikäli metotreksaattipitoisuus on >0,5µmol/l, tulee kalsiumfolinaatin annostelu toteuttaa seuraavan taulukon mukaisesti:

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

Yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytostaattihoidon yhteydessä:

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 lapsilla ei ole tietoa.

Kahdesti kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 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: Kalsiumfolinaattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200-500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 2 tunnin aikana sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona puolivälissä kalsiumfolinaatti-infuusiota tai sen lopussa.

Kerran kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200-500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin aikana, jonka jälkeen annetaan välittömästi 5-fluorourasiilia annostuksella 425 tai 370 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona viitenä peräkkäisenä päivänä.

Yhdistelmähoitossa 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. Kalsiumfolinaatin annostuksen pienentäminen ei ole tarpeen.

Hoitojaksojen lukumäärä on lääkärin harkinnassa.

Vasta-aine foolihappoantagonisteille trimetreksaatille, trimetopriimille ja pyrimetamiinille:

Trimetreksaattitoksisuus:

- Ehkäisy: Kalsiumfolinaatti tulisi antaa joka päivä trimetreksaattihoidon yhteydessä sekä 72 tuntia viimeisen trimetreksaattiannoksen jälkeen. Kalsiumfolinaatti voidaan antaa joko suonensisäisesti

annoksella 20 mg/m² 5-10 minuutin ajan joka kuudes tunti kokonaisuudessaan 80 mg/m² päivässä tai oraalisesti neljänä annoksena 20 mg/m² annettuna tasaisin aikavälein. Päivittäiset kalsiumfolinaattiannokset tulisi säätää trimetrekseen hematologisen toksisuuden perusteella.

- Yliannostus (ilmenee mahdollisesti trimetrekseenannoksilla jotka ylittävät 90 mg/m², ilman siihen liitettyä kalsiumfolinaatin antamista): Trimetrekseenin käytön loputtua kalsiumfolinaattia 40 mg/m² laskimonsisäisesti joka kuudes tunti kolmen päivän ajan.

Trimetopriimitoksisuus:

- Trimetopriimin käytön loputtua 3-10 mg/m² kalsiumfolinaattia päivässä, kunnes verenkuvasta on normalisoitunut.

Pyrimetamiinitoksisuus:

- Tapauksissa joissa pyrimetamiinia annetaan suuri annos tai pidempiaikaisesti pienempiä annoksia, kalsiumfolinaattia tulisi antaa samanaikaisesti 5-50 mg päivässä, potilaan verenkuvasta perustuen.

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys kalsiumfolinaatille tai jollekin valmisteen apuaineista.
- Pernisioosi anemia tai muu anemia joka johtuu B12-vitamiinin puutteesta.

Kalsiumfolinaatin yhteiskäyttö metotrekseenin tai 5-fluorourasiilin kanssa raskauden ja imettämisen aikana, katso kohta 4.6 ”Raskaus ja imetus” sekä valmisteyhteenvetot metotrekseenin ja 5-fluorourasiilia sisältävistä lääkkeistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsiumfolinaattia saa antaa ainoastaan lihaksensisäisenä tai laskimonsisäisenä injektiona, eikä sitä saa antaa selkäydinnesteeseen. Selkäydinnesteeseen injektoidun metotrekseenin yliannostuksen jälkeisestä foliinihapon injektoinnista selkäydinnesteeseen on raportoitu kuolemantapaus.

Yleistä

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

Hoito kalsiumfolinaatilla saattaa peittää alleen pernisioidin anemian tai muun B12-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian.

Monet sytotoksiset lääkkeet – suoraan tai epäsuoraan DNA synteesiä estävät – aiheuttavat makrosytoosia (hydroksikarbamidi, sytarabini, merkaptopuriini, tioguaaniini). Tällaista makrosytoosia ei tule hoitaa foolihapolla.

Hoidettaessa epilepsiapotilaita, jotka käyttävät fenobarbitaalia, fenytoiinia, primidonia tai suksinimideja, on olemassa riski, että kohtausten esiintyvyys lisääntyy johtuen anti-epileptisten aineiden plasmapitoisuuden laskusta. Kliininen seuranta, mahdollisesti plasman pitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa anti-epileptisen lääkkeen annoksen muuttaminen kalsiumfolinaatin antamisen aikana sekä antamisen loputtua, on suositeltavaa (katso myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset).

Kalsiumfolinaatti/5-fluorourasiili

Kalsiumfolinaatti 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 kalsiumfolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, on 5-fluorourasiilin annostusta muutettava useammissa tapauksissa kuin jos yksin 5-fluorourasiilia käytetään.

Yhdistettyä 5-fluorourasiili/kalsiumfolinaattihoitoa ei tulisi aloittaa eikä jatkaa, mikäli 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. Mikäli 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.

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

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

Kalsiumfolinaatti/metotreksaatti

Yksityiskohtaisten tietojen osalta metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi viitataan metotreksaatin valmisteyhteenvedoon. Kalsiumfolinaattia ei saa injektoida selkäydinnesteeseen. Selkäydinnesteeseen injektoidun metotreksaatin yliannostuksen jälkeisestä foliinihapon injektoinnista selkäydinnesteeseen on raportoitu kuolemantapaus.

Kalsiumfolinaatilla 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 (katso metotreksaatin valmisteyhteenvedosta). Jo olemassa oleva tai metotreksaatin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta on mahdollisesti yhteydessä viivästyneeseen metotreksaatin poistumiseen ja voi lisätä tarvetta nostaa kalsiumfolinaatin annostusta tai pitkittää sen käyttöä.

Ylisuuria kalsiumfolinaattiannoksia tulee välttää sillä ne saattavat vaikuttaa metotreksaatin kasvaimenvastaiseen aktiiviteettiin erityisesti keskushermoston kasvaimissa, joihin kalsiumfolinaatti akkumuloituu toistuvien annosten jälkeen.

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

Vahingossa tapahtunut foolihappoantagonistin, esimerkiksi metotreksaatin, yliannostus tulisi hoitaa lääketieteellisenä hätätapauksena. Kun aikaväli metotreksaatin ja kalsiumfolinaattisuojausten antamisen välillä pitenee, vähenee kalsiumfolinaatin 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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Kalsiumfolinaatti saattaa heikentää epilepsialääkkeiden tehoa: fenobarbitaali, primidoni, fentyoniini ja suksnimiidit, sekä lisätä kohtausten esiintyvyyttä (entsyymiä indusoivan kouristuslääkkeen pitoisuuden voidaan todeta vähenevän plasmassa, koska maksametabolia lisääntyy, sillä folaatit ovat kofaktori) (katso myös kohdat 4.4 ja 4.8).

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Eläimillä tehtyjä virallisia reproduktiotoksisuustutkimuksia ei ole tehty kalsiumfolinaatilla. Ei ole viitteitä siitä, että kalsiumfolinaatilla 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 (katso kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedot), toteutetaan raskaudesta huolimatta, ei ole olemassa mitään rajoituksia kalsiumfolinaatin käytölle toksisuuden tai muiden oireiden vaikutusten vähentämiseksi.

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

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

Imetys

Ei ole tietoa kalsiumfolinaatin erittymisestä äidinmaitoon. Kalsiumfolinaattia voidaan käyttää imettämisen aikana, mikäli se terapeuttisten indikaatioiden perusteella katsotaan tarpeelliseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole todisteita siitä, että kalsiumfolinaatilla olisi vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Immuunijärjestelmän häiriöt

Erittäin harvinainen (<0,01 %): Allergiset reaktiot, käsittäen myös anafylaktiset reaktiot ja urtikarian.

Psykiatriset häiriöt

Harvinainen (0,01-0,1 %): Unettomuus, levottomuus sekä masennus suurten annosten jälkeen.

Mahalauku- ja ohutsuolihäiriöt

Harvinainen (0,01-0,1 %): Mahalauku- ja ohutsuolihäiriöt suurten annosten jälkeen.

Hermostojärjestelmän häiriöt

Harvinainen (0,01-0,1 %): Epileptisten kohtausten lisääntyminen (katso myös kohta 4.5

Yhteisvaikutukset)

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila
Epätavallinen (0,1-1 %): Kuumetta on havaittu, kun kalsiumfolinaattia on annettu injektio-
liuoksena.

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:

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

Kuukausittain annettava hoito:

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt

Erittäin yleinen (>10 %): Oksentelu ja pahoinvointi.

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila

Erittäin yleinen (>10 %): (Vakava) limakalvotoksisuus.

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

Viikoittain annettava hoito:

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt

Erittäin yleinen (>10 %): Ripulia korkeampien toksisuuksien yhteydessä ja dehydraatiota, joka johtaa
sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan.

4.9 Yliannostus

Raportoituja jälkitautitapauksia potilaista, jotka ovat saaneet huomattavasti suositeltua suurempia
kalsiumfolinaattiannoksia ei ole. On kuitenkin mahdollista, että suuret määrät kalsiumfolinaattia
saattavat mitätöidä foolihappoantagonistien kemoterapeuttisen vaikutuksen.

Mikäli yliannostus ilmenee 5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhteiskäytön yhteydessä, tulee 5-
fluorourasiilin yliannostusohjeita noudattaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät , aineet; ATC-koodi: V03AF03.

Kalsiumfolinaatti on 5-formyyli-tetrahydrofoolihapon kalsiumsuola. Se on foolihapon aktiivinen
metaboliitti ja välttämätön koentsyymi nukleinihapon synteesissä solumyrkkyterapiassa.
Kalsiumfolinaattia käytetään usein vähentämään folaattiantagonistien, kuten metotreksaatin,
toksisuutta ja vastavaikuttamaan niiden vaikutuksia. Kalsiumfolinaatti ja folaattiantagonistit jakavat
saman soluseinämän kuljettaja-aineen ja kilpailevat kuljetuksesta solun sisälle, stimuloiden
folaattiantagonistien virtausta. Se suojaa myös soluja folaattiantagonistin vaikutuksilta täyttämällä
folaattivaraston. Kalsiumfolinaatti toimii esiredusoivana H4 folaatin lähteenä; se voi näin ollen ohittaa
folaattiantagonistiesteet ja tarjota lähteen erilaisille foolihapon koentsyymimuodoille.

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

Lopuksi kalsiumfolinaattia voidaan antaa laskimonsisäisesti ehkäisemään ja hoitamaan folaatin puutetta, silloin kun sitä ei voida ehkäistä tai korjata antamalla foolihappoa oraalisesti. Näin voi olla esimerkiksi tapauksissa jossa ravinnonsaanti tapahtuu kokonaisuudessaan ohi ruoansulatuskanavan sekä vakavien imeytymishäiriöiden yhteydessä. Kalsiumfolinaatti on myös indikoitu foolihapon puutteesta johtuvan megaloblastisen anemian hoitoon silloin, kun suun kautta tapahtuva annostelu ei sovellu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun kalsiumfolinaattia annetaan vesiliuoksena lihakseen, sen systeeminen hyväksikäyttö on verrattavissa laskimonsisäiseen antamiseen. Seerumissa saavutettava huippupitoisuus (K_{maks}) on kuitenkin matalampi.

Aineenvaihdunta

Kalsiumfolinaatti 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.

Jakaantuminen

Foliinihapon jakaantumistilavuutta 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/l ja 129 ± 112 mg.min/l 25 mg:n annoksella. Epäaktiivinen D-isomeeri esiintyy suurempina pitoisuuksina kuin L-5-formyyli-tetrahydrofolaatti.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumhydroksidi

Kloorivetyhappo

Injektionesteisiin käytetty vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuuksia on raportoitu injektoitavan kalsiumfolinaatin ja injektoitavien droperidoli-, fluorourasiili-, foskarneti- ja metotreksaattimuotojen välillä.

Droperidol

1. Droperidolia 1,25 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 5 mg/0,5 ml kanssa, välitön saostuminen sekoitettaessa suoraan ruiskuun viiden minuutin ajan 25 °C lämpötilassa, jota seuraa kahdeksan minuutin sentrifugointi.
2. Droperidolia 2,5 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 10 mg/0,5 ml kanssa, välitön saostuminen, kun lääkkeet injektoitiin peräkkäin Y-kappaleeseen ilman että Y-kappaleen sivuvartta huuhdottiin injektioiden välillä.

Fluorourasiili

Kalsiumfolinaattia ei saa sekoittaa samaan infuusioon 5-fluorourasiilin kanssa, koska saostumaa saattaa muodostua. Fluorourasiilin 50 mg/ml yhdessä kalsiumfolinaatin 20 mg/ml kanssa, 5 % vesidekstroosiliuoksen kanssa tai ilman, on todettu olevan yhteensopimattomia sekoitettuna eri määrinä ja säilytettyinä 4 °C, 23 °C tai 32 °C polyvinyylisäiliöissä.

Foskarneetti

Foskarneetin 24 mg/ml yhdessä kalsiumfolinaatin 20 mg/ml kanssa on raportoitu muodostavan samean keltaisen liuoksen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä 2°C – 8°C (jääkaapissa).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Jos injektioneste on aseptisesti laimennettu infuusionesteellä, liuos säilyy korkeintaan 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Calciumfolinat Hospira on kirkas, kellertävä liuos. Lääkevalmiste on pakattu 5, 10 tai 30 ml:n kirkkaisiin lasi-injektiopulloihin.

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Injektioneste voidaan aseptisesti laimentaa seuraavilla infuusionesteillä: 9 mg/ml natriumkloridi infuusioneste, 50 mg/ml glukoosi infuusioneste, 100 mg/ml glukoosi infuusioneste, 9 mg/ml natriumkloridi ja 50 mg/ml glukoosi infuusioneste, Ringer infuusioneste. Liuokset laimennetaan aseptisesti juuri ennen käyttöä. Ne säilyvät korkeintaan 24 tuntia 2 - 8 °C ja suojattuna valolta. Kalsiumfolinaatti tulee tarkistaa silmämääräisesti sekoittamisen jälkeen ja ennen antamista. Injektionesteen tulee olla kirkas ja kellertävä. Mikäli on havaittavissa sameutta tai hiukkasia, liuosta ei tule käyttää. Kalsiumfolinaattiliuos injektiota tai infuusiota varten on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön annos liuosta on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Hospira Nordic AB
PL 34116
100 26 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.1999 / 8.10.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2008