

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalsiumfolinat STADA 10 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, kellertävä/keltainen liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

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

*Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidossa:*

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

Jäljempänä on esitetty esimerkkejä kalsiumfolinaattisuojauksessa käytettävästä annostuksesta.

Kalsiumfolinaattisuojaus keskisuuri- ja suuriannoksisessa metotreksaattihoidossa:

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

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

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

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

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

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

Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa pitkälle edenneen tai etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoidossa:

Hoidossa käytetään useita annosteluja ja annoksia, joista mikään ei ole osoittautunut optimaaliseksi. Aikuisilla on käytetty seuraavia annosteluja:

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

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

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

Hoitojaksojen lukumäärä on hoitavan lääkärin päätettävissä.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kalsiumfolinaatille tai jollekin apuaineelle.

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

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Metotreksaatin valmisteyhteenvedossa on tarkempaa tietoa metotreksaatin toksisuuden vähentämisestä.

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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Raskaus ja imetys

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

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Molemmat käyttöaiheet:

*Hermosto*

Harvinaiset  $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ): epilepsia-kohtausten lisääntyminen.

*Ruuansulatuselimistö*

Harvinaiset  $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ): ruuansulatuselimistön häiriöt suurten annosten jälkeen

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Melko harvinaiset  $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ): kuume kalsiumfolinaattia annettaessa injektio-oliuksena

*Immuunijärjestelmä*

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ): allergiset reaktiot, anafylaktoidit reaktiot ja urtikaria mukaan lukien.

*Psyykkiset häiriöt:*

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ): unettomuus, agitaatio ja depressio suurten annosten jälkeen

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

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

Kuukausittain annettava hoito:

*Ruuansulatuselimistö*

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ): oksentelu ja pahoinvointi

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ): (vaikea) limakalvotoksisuus

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

Viikoittain annettava hoito:  
*Ruuansulatuselimistö*

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ): ripuli toksisuuden ollessa suhteellisen voimakasta ja dehydraatio, joka vaatii sairaalahoitoa ja joka voi olla hengenvaarallinen. Ripulin tai mukosiitin (myös 1-asteen) ilmaantuessa kemoterapia on aina keskeytettävä välittömästi, kunnes oireet ovat hävinneet täysin. Näitä toksisia vaikutuksia ilmenee etenkin iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla. Näitä potilaita on siksi hoidettava varoen.

#### **4.9 Yliannostus**

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

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

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

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

ATC-koodi: V03A F03

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät aineet

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

### Metabolismi

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

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

### Jakaantuminen

Foliinihapon jakaantumistilavuutta ei tunneta.

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

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

### Eliminaatio

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

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

### Erittymisen

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Trometamoli  
väkevä suolahappo  
injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Valmistetta ei saa sekoittaa muihin kuin kohdassa 6.6. mainittuihin lääkkeisiin.

## 6.3 Kesto aika

2 vuotta.

### *Kesto aika laimentamisen jälkeen*

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

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

## 6.4 Säilytys

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

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Pakkauskoot:

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

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarvittaessa Kalciumfolinat STADA voidaan laimentaa seuraavilla infuusioliuksilla: 5 % glukoosiliuos tai 0,9 % natriumkloridiliuos.

Tämä lääkevalmiste on kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

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

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

17495

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.1.2009