

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Calciumfolinate Teva 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg folinsyra i form av kalciumfolinat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml innehåller 3,15 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, gulaktig lösning, fri från partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalciumfolinat är indicerat:

- för att reducera toxiciteten och motverka effekterna av folatantagonister såsom metotrexat i cytotoxisk behandling och vid överdosering hos vuxna och barn. Inom cytotoxisk terapi är denna behandling känd som "Calcium Folate Rescue".
- i kombination med 5-fluorouracil vid cytotoxisk behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Endast för intravenöst och intramuskulärt bruk. Vid intravenös administrering skall inte mer än 160 mg kalciumfolinat per minut injiceras, på grund av kalciuminnehållet i lösningen.

Vid intravenös infusion kan kalciumfolinat spädas ut med 0,9% natriumkloridlösning eller 5% glukoslösning före användning. Se även avsnitt 6.3 och 6.6.

"Calcium Folate Rescue" vid metotrexatbehandling:

Då doseringsregimen för "Calcium Folate Rescue" till stor del beror på dos och administreringssätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för metotrexatbehandlingen att bestämma doseringsregimen för "Calcium Folate Rescue"-behandlingen. Vid val av dos och administreringssätt av kalciumfolinat, hänvisas därför till det aktuella protokollet för intermediär- eller högdos-metotrexatbehandlingen.

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

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

"Calcium Folate Rescue" är nödvändigt när metotrexat ges i doser överskridande 500 mg/m² kroppsytta, och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m² kroppsytta.

Dosering och behandlingstid för användning av "Calcium Folate Rescue" beror primärt på behandlingstyp och dosering av metotrexat, förekomst av toxicitetssymtom samt på den individuella utsöndringsnivån av metotrexat. I regel skall den första dosen av kalciumfolinat på 15 mg (6-12 mg/m²) ges 12-24 timmar (senast 24 timmar) efter start av metotrexatinfusionen. Samma dos ges var sjätte timme över 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 integrerad del av kalciumfolinatbehandlingen. Njurfunktionen skall monitoreras genom dagliga mätningar av serumkreatinin.

Fyrtioåtta timmar efter start av metotrexatinfusionen, skall residualnivån av metotrexat mätas. Om residualnivån av metotrexat är >0,5 µmol/l, bör doseringen av kalciumfolinat anpassas enligt följande schema:

Residualnivå av metotrexat i blod 48 timmar efter start av metotrexatadministreringen:	Extra kalciumfolinat som skall administreras var sjätte timme i 48 timmar eller tills dess att metotrexatnivån är under 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

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 av dessa kombinationer hos barn.

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

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

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

Trimetrexattoxicitet:

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

Trimetoprimtoxicitet:

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

Pyrimetamintoxicitet:

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

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 B₁₂-brist.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumfolinat skall 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 skall 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 B₁₂-brist.

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

Hos epilepsipatienter 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 antiepileptika-dosen anpassas under kalciumfolinatadministreringen samt efter avslutad behandling (se även 4.5).

Kalciumfolinat/5-fluorouracil

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

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

Eftersom diarré kan vara ett tecken på gastrointestinal toxicitet, skall patienter med diarré följas noga tills symtomen fullständigt upphört. En snabb klinisk försämring kan inträffa och leda till döden. Om diarré och/eller stomatit uppkommer rekommenderas en sänkning av 5-FU-dosen, tills dess att symtomen helt har försvunnit. Äldre och patienter som på grund av sjukdom har låg fysisk funktionsförmåga är speciellt utsatta för sådan toxicitet. Därför skall 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 skall ges om kalciumnivåerna är låga.

Kalciumfolinat/metotrexat

För specifika detaljer om reduktion av metotrexatotoxicitet, 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, kommer troligtvis att utveckla reversibel njursvikt och alla toxiska effekter associerade med metotrexat (se produktresumén för metotrexat). Njurinsufficiens, existerande sedan tidigare eller inducerad av metotrexat, kan vara associerad med fördröjd utsöndring av metotrexat, vilket kan öka behovet av högre doser eller förlängd användning av kalciumfolinat.

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

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

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

Om onormala laboratorievärden eller klinisk toxicitet observeras, skall 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).

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller 16 mg natrium per 5 ml vial, 32 mg natrium per 10 ml vial, 63 mg natrium per 20 ml vial, 95 mg natrium per 30 ml vial och 157 mg natrium per 50 ml vial, motsvarande 1%, 2 %, 3 %, 5% respektive 8 % av det av WHO rekommenderade maximala dagliga intaget av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När kalciumfolinat ges tillsammans med en folsyraantagonist (t ex co-trimoxazol (trimethoprim + sulfametoxazol), pyrimetamin) kan effekten av folsyraantagonisten antingen reduceras eller neutraliseras fullständigt.

Kalciumfolinat kan minska effekten av antiepileptika: fenobarbital, primidon, fenytoin och succinimider, vilket kan öka frekvensen av epileptiska anfall. (Plasmanivån av enzyminducerande antikonvulsiva läkemedel kan sänkas till följd av att den hepatiska metabolismen är ökad, eftersom folater är en av co-faktorena.) (Se även 4.4 och 4.8).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga adekvata och välkontrollerade studier har genomförts på gravida eller ammande kvinnor. Inga formella reproduktionstoxiska djurstudier med kalciumfolinat har genomförts. Det finns inga indikationer på att folsyra inducerar skadliga effekter, om det administreras under graviditetet.

Vid graviditet, skall metotrexat endast ges på strikta indikationer, sedan fördelarna för modern vägs mot de möjliga riskerna för fostret. Om behandling med metotrexat eller andra folatantagonister 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.

Vänligen se även produktresuméer för läkemedel som innehåller metotrexat, andra folatantagonister och 5-fluorouracil.

Amning

Det är okänt om kalciumfolinat passerar över till modersmjölk. Kalciumfolinat kan användas under amning när det anses nödvändigt i enlighet med indikationerna.

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

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Båda indikationerna:

Immunsystemet

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

Psykiska störningar

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

Mag-tarmkanalen

Sällsynta: gastrointestina1a störningar efter höga doser.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: ökad anfallsfrekvens hos epileptiker (se även 4.5).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

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

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hyperammonemi.

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: benmärgssvikt, inklusive fall med dödlig utgång.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: palmar-plantar erytrodysestesi.

Månadsvis behandling:

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga: kräkningar och illamående.

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

Veckovis behandling:

Mag-tarmkanalen

Mycket vanliga: diarré med högre grad av toxicitet och dehydrering, resulterande 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

Kalciumfolinat kan 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 folsyrabrist, 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}).

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 den intestinala mukosan.

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 ± 112 mg*min/l efter en dos på 25 mg. Den inaktiva D-isomeren förekommer i högre koncentrationer än L-5-formyltetrahydrofolat.

Elimination

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)

Utsöndring

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, natriumhydroxid eller saltsyra, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibilitet har rapporterats för injektionsformen av kalciumfolinat och injektionsformerna av droperidol, fluorouracil, foscarnet och metotrexat.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml tillsammans med kalciumfolinat 5 mg/0,5 ml gav omedelbar fällning vid tillsats och blandning i spruta i 5 minuter vid 25 °C, följt av centrifugering i 8 minuter.

2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml tillsammans med kalciumfolinat 10 mg/0,5 ml gav omedelbar fällning, då läkemedlen injicerades efter varandra i en Y-port utan att denna sköljdes mellan injektionerna.

Fluorouracil

Kalciumfolinat får ej blandas i samma infusionslösning som 5-fluorouracil, eftersom fällning kan bildas. Fluorouracil 50 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml, med eller utan 5% dextros i vatten, har visat sig vara inkompatibla när de blandats i olika mängder och förvarats i polyvinylkloridbehållare vid 4 °C, 23 °C eller 32 °C.

Foscarnet

Vid blandning av foscarnet 24 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml har en grumlig gul lösning rapporterats.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet efter spädning:

Kemisk och fysikalisk hållbarhet i 72 timmar vid rumstemperatur (vid högst 25 °C) har visats för utspädd lösning.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om så inte sker är det användaren som ansvarar för förvaringstid och förvaringsbetingelser före användandet, vilket normalt inte överskrider 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig injektionsflaska av glas med klorbutylgummipropp.

Förpackningsstorlek:

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, respektive 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Calciumfolinate Teva injektionsvätska kan spädas ut med 0,9 % natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning. Läkemedlet är endast för engångsbruk. Eventuell överbliven lösning skall kasseras.

Före administrering skall kalciumfolinatlösningen inspekteras visuellt. Lösningen för injektion eller infusion skall vara klar och gulaktig. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar skall den kasseras. Kalciumfolinatlösning för injektion eller infusion är enbart avsedd för engångsbruk. Oanvänd lösning och avfall ska destrueras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19885

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-09-09/2009-12-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-10-12