

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Calciumfolinate Teva 15 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 15 mg folinsyra i form av kalciumfolinat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Ljusgula, plana tabletter med skåra och diameter 7 mm.

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".

4.2 Dosering och administreringssätt

"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 $>0,5 \mu\text{mol/l}$, 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 $0,05 \mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

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

Trimetoprimtoxicitet:

- Efter utsättning av trimetoprim ges kalciumfolinat $3-10 \text{ mg/dygn}$, tills blodvärden normaliserats.

Pyrimetamintoxicitet:

- Vid högdosbehandling med pyrimetamin, eller långvarig behandling med låga doser, skall kalciumfolinat ges samtidigt i doser om $5-50 \text{ mg/dygn}$, 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 B_{12} -brist.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Kalciumfolinat skall endast användas tillsammans med metotrexat under överinseende av läkare med erfarenhet av kemoterapeutisk cancerbehandling.

Behandling med kalciumfolinat kan maskera pernicios 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 folinsyra.

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 kalciumfolinatadministreringer samt efter avslutad behandling (se även 4.5).

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, 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

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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-faktorerna). (Se även 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 graviditet.

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.

Vänligen se även produktresuméer för läkemedel som innehåller metotrexat och andra folatantagonister.

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

I detta avsnitt definieras biverkningarna 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 ($< 1/10\ 000$).

Immunsystemet

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

Psykiska störningar

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

Mag-tarmkanalen

Sällsynta: gastrointestinala 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.

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.

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 folinsyra 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

-

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

Laktosmonohydrat, potatisstärkelse, povidon, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C i originalförpackningen. Ljuskänslig.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk med 10 tabletter.

Tryckförpackning med 10 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10236

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1985-06-13 / 2009-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-17