

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalciumfolinat STADA 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Kalciumfolinat Stada 10 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 10,8 mg kalciumfolinat motsvarande 10 mg folinsyra.

1 injektionsflaska med 10 ml innehåller 108 mg kalciumfolinat motsvarande 100 mg folinsyra

1 injektionsflaska med 20 ml innehåller 216 mg kalciumfolinat motsvarande 200 mg folinsyra

1 injektionsflaska med 50 ml innehåller 540 mg kalciumfolinat motsvarande 500 mg folinsyra

1 injektionsflaska med 100 ml innehåller 1080 mg kalciumfolinat motsvarande 1000 mg folinsyra

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, ljusgul till gul lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

1. Kalciumfolinat används för att minska toxiciteten och motverka effekten av folsyraantagonister såsom metotrexat i cytotoxisk terapi. Denna procedur kallas vanligtvis för kalciumfolinat-rescue.

2. Behandling av avancerad kolorektalcancer i kombination med 5-fluorouracil (5-FU).

4.2 Dosering och administreringsätt

Kalciumfolinat ges parenteralt som en intramuskulär injektion eller intravenös injektion eller infusion. Kalciumfolinat får inte ges intratekalt. Vid intravenös tillförsel får högst 160 mg kalciumfolinat injiceras per minut på grund av lösningens kalciuminnehåll.

I regel måste kalciumfolinat-rescue ges parenteralt till patienter med malabsorptionssyndrom eller andra gastrointestinala störningar (kräkningar, diarré, subileus) när enteral absorption inte kan säkerställas. Doser över 50 mg bör ges parenteralt.

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

Kalciumfolinat-rescue vid metotrexatterapi:

Eftersom doseringsregimen för kalciumfolinat-rescue till stor del beror på dosering och administreringssätt av intermediär- eller högdosmetotrexat, kommer protokollet för metotrexatbehandlingen att bestämma doseringsregimen för kalciumfolinat-rescue-behandlingen. Vid val av dosering och administreringssätt av kalciumfolinat är det bäst att hänvisa till det aktuella protokollet för intermediär-eller -högdos- metotrexatbehandling.

Följande riktlinjer illustrerar doseringsregimer för kalciumfolinat-rescue som används för vuxna, äldre och barn.

Kalciumfolinat-rescue vid intermediär- och högdos-metotrexatbehandling:

Kalciumfolinat-rescue är nödvändig när metotrexat ges i doser överskridande 500 mg/m² kroppsytta och bör övervägas vid doser på 100 mg – 500 mg/m² kroppsytta.

Eftersom tolerans mot folsyraantagonister är beroende av olika faktorer finns inga strikta riktlinjer för kalciumfolinatdosen som en funktion av metotrexatdosen.

Doseringen och behandlingstid av kalciumfolinat-rescue beror på behandlingstyp och/eller förekomsten av toxicitetssymtom. 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 6:e timme över en period på 72 timmar. Efter flera parenterala doser kan ett byte ske till en oral läkemedelsform.

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

Residualnivån av metotrexat i blod 48 timmar efter start av metotrexatadministreringen:	Extra kalciumfolinat som skall administreras var 6:e 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

Laboratorietest: Patienter som får kalciumfolinat efter behandling med metotrexat, inklusive överdosering eller reducerad clearance av metotrexat, ska följas och kreatinin- och metotrexathalten i serum ska mätas med 24 timmars intervall. Kalciumfolinatdosen ska anpassas enligt resultaten från laboratorietesterna.

I kombination med 5-fluorouracil som behandling för avancerad eller metastatisk kolorektalcancer:
Olika regimer och olika doseringar har använts, utan att någon dos har bevisats vara den optimala dosen.

Följande regimer har använts till vuxna:

Veckoregim: 20 eller 200 mg/m² kalciumfolinat som intravenös infusion över en period på 2 timmar plus 500 mg/m² fluoracil som bolusinjektion i mitten eller slutet av kalciumfolinatinfusionen.

Månadsregim: en gång i månaden under 5 dagar i rad: 20 eller 200 mg/m² kalciumfolinatbolus omedelbart följt av 425 eller 370 mg/m² 5-fluoracil som intravenös bolusinjektion.

För kombinationsbehandlingen med 5-fluorouracil kan 5-fluorouracildosen och det behandlingsfria intervallet behöva justeras beroende på patientens tillstånd, klinisk respons och dosbegränsande toxicitet enligt vad som beskrivits i produktinformationen för 5-fluorouracil. En sänkning av kalciumfolinatdoseringen behövs inte.

Läkare avgör hur många behandlingscykler som behövs.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kalciumfolinat ska inte användas för behandling av pernicios anemi eller andra megaloblastiska anemier orsakade av B₁₂-brist. Även om hematologisk remission kan inträffa, förblir de neurologiska manifestationerna progressiva.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumfolinat ska endast användas med metotrexat eller 5-fluorouracil under direkt övervakning av en läkare med erfarenhet av kemoterapeutisk cancerbehandling.

Kalciumfolinat har inga effekter på den icke-hematologisk toxicitet av metotrexat såsom nefrotoxicitet, som följd av utfällning av metotrexat och/eller metaboliter i njurarna.

Överdriven höga kalciumfolinatdoser måste undvikas eftersom detta kan försvaga metotrexats antitumöraktivitet, särskild 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.

För detaljerad information om reduktion av metotrexatotoxicitet, hänvisa till produktresumén för metotrexat.

Många cytotoxiska läkemedel – direkta eller indirekta DNA-synteshämmare – medför makrocytos (hydroxikarbamid, cytarabin, mekaptopurin, tioguanin). En sådan makrocytos anses inte kunna behandlas med folinsyra.

I en kombinationsregim med 5-fluorouracil ökar risken för 5-fluorouraciltoxicitet med kalciumfolinat, särskilt hos äldre och försvagade patienter. De vanligaste manifestationerna är leukopeni, mukositis och/eller diarré vilka kan vara dosbegränsande. När kalciumfolinat och 5-fluorouracil används vid behandling av kolorektalcancer måste 5-fluorouracildosen sänkas mer vid fall av toxicitet än då 5-fluorouracil används ensamt. Kvalitativt liknar toxiciteterna som observerats hos patienter som behandlats med kombinationsterapi de som observerats hos patienter behandlade med 5-fluorouracilmonoterapi. Gastrointestinala toxiciteter observerades mer vanligt och kan vara allvarligare och t.o.m. livshotande. I allvarliga fall måste kombinationen med kalciumfolinat och 5-fluorouracil avbrytas.

När kalciumfolinat har administrerats intratekalt efter intratekal metotrexatöverdos har ett dödsfall rapporterats.

Hos epilepsipatienter som behandlas med fenobarbital, fenytoin eller primidon finns en risk för ökad anfallsfrekvens, på grund av reducerad plasmakoncentration av de antiepileptiska läkemedlen. Klinisk monitorering, eventuellt tillsammans med monitorering av plasmakoncentrationen och om nödvändig dosanpassning av antiepileptikum under kalciumfolinatadministreringen samt efter avslutad behandling rekommenderas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När kalciumfolinat ges tillsammans med folsyraantagonister (t.ex. co-trimoxazol, 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 hepatiske metabolismen är ökad, eftersom folater är en av kofaktorerna).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Metotrexatbehandling är kontraindicerat under graviditet och amning. Om behandling efter exakt diagnos förekommer trots graviditet eller amning finns det inga begränsningar beträffande användning av kalciumfolinat som profylax för att undgå metotrexattoxicitet (kalciumfolinat-rescue).

Erfarenhet av behandling av gravida eller ammande med kombinationen kalciumfolinat/5-fluorouracil och/eller cellgifter saknas. Dock är en sådan behandling i allmänhet kontraindicerad under graviditet och amning, även då kalciumfolinat är inkluderat i behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts beträffande effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kalciumfolinat förväntas dock inte påverka denna förmåga.

Om kalciumfolinat används samtidigt som 5-fluorouracil kan risken för att uppleva biverkningar orsakade av 5-fluorouracil (t.ex. yrsel, sömnhet, synstörningar och illamående) förstärkas. Patienter som får denna kombination bör därför inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande konvention: 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).

Båda terapeutiska indikationer:

Immunsystemet

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

Psykiska störningar

Sällsynta: insomni, agitation och depression efter höga doser.

Magtarmkanalen

Sällsynta: gastrointestinala störningar efter höga doser.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: ökad anfallsfrekvens hos epileptiker (se också avsnitt 4.5).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: feber har observerats efter tillförsel av kalciumfolinat som injektionslösning.

Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil:

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

Månadsregim:

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: kräkningar och illamående.

Ingen förstärkning av övriga 5-fluorouracilinducerade toxiciteter (t.ex. neurotoxicitet).

Veckoregim:

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: diarré med högre toxicitetsgrader, och uttorkning, vilket leder till sjukhusinläggning för behandling och även dödsfall.

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

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den akuta toxiciteten är låg. Överdoser ger i allmänhet inte några symtom och symtomatisk behandling av överdosering behövs förmodligen inte.

Om överdosering med kombinationen 5-fluorouracil och kalciumfolinat inträffar, följ överdoseringsanvisningarna för 5-fluorouracil.

När metotrexat används kan en kalciumfolinatöverdos orsaka en sänkt effektivitet för metotrexat ("over-rescue") (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: V03A F03

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid cytostatikabehandling

Folinsyra är ett formylderivat av folsyra, en näringsfaktor som är nödvändig för människa. Den är involverad i olika metaboliska processer, t.ex. purinsyntes, pyrimidinnukleotidsyntes och aminosyrametabolism.

Folinsyra används främst för att upphäva effekterna av folsyraantagonister såsom metotrexat. Substansen förstärker å andra sidan effekten av fluopyrimidiner såsom 5-fluorouracil.

Metotrexat hämmar och konkurrerar med dihydrofolatreduktas och förhindrar därigenom att folater bildas i cellen. Följaktligen hämmar det DNA-, RNA- och proteinsyntesen.

Folinsyran som frisätts ur kalciumfolinat omvandlas snabbt till aktiv 5-metyl-tetrahydrofolsyra (kalciumfolinat-rescue). Till skillnad från folsyra kräver folinsyra inte någon reduktion med dihydrofolatreduktas. Dihydrofolatreduktasblockerare har därför ingen effekt på folinsyra.

Effekten från metotrexat beror i huvudsak på celldelningshastigheten och därmed utövar den sin cytostatiska effekt på all snabbt profilerande vävnad (hud, slemhinna, hematopoetisk benmärg, könskörtlar). Dessa vitala vävnader och organ kan skyddas från den cellulära toxiciteten hos metotrexat genom kalciumfolinat (5-formyl-THF = folinsyra = citrovorumfaktor).

Den cytotoxiska effekten av 5-fluorouracil utgörs av en bindning av FdUMP till tymidylatsyntas vilket därigenom hämmar tymidylatsyntasaktiviteten. Administrering av kalciumfolinat leder till högre mängder folatkofaktorer, vilket stärker bindningen mellan FdUMP och tymidylatsyntas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intramuskulär tillförsel av vattenlösningen är systemisk tillgänglighet jämförbar med den efter intravenös tillförsel. Däremot erhålls lägre högsta serumhalter (C_{max}).

Distribution

Distributionsvolymen för folinsyra är inte känd.

Högsta serumkoncentrationen av modersubstansen (D/L-5-formyletrahydrofolsyra, folinsyra) uppnås 10 minuter efter intravenös administration.

AUC för L-5-formyl-THF och 5-metyl-THF var $28,4 \pm 3,5$ mg x min/l och 129 ± 112 mg x min/l efter en dos på 25 mg. Den inaktiva D-isomeren har en högre koncentration än L-5-formyl-tetrahydrofosfat.

Metabolism

Kalciumfolinat är ett racemat där L-isomeren (L-5-formyltetrahydrofolat, L-5-formyl-THF), är den aktiva enantiomeren.

Den viktigaste metaboliska produkten från folinsyra är 5-metyltetrahydrofolinsyra (5-metyl-THF) vilket till största delen tillverkas i levern och tarm-slemhinnan.

Eliminering

Halveringstiden är 32 – 35 minuter för den aktiva L-isomeren respektive 352 – 485 minuter för den inaktiva D-isomeren.

Den totala terminala halveringstiden för den aktiva metaboliten är ca 6 timmar (efter intravenös och intramuskulär administration).

Utsöndring

80 – 90 % i urinen (5- och 10-formyltetrahydrofolat inaktiva metaboliter), 5 – 8 % i feces.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska provresultat visade inga risker som inte redan är kända från klinisk erfarenhet (se andra avsnitt i produktresumén).

Inga mutagena effekter kan förväntas vid fysiologiska doser. Långtidsstudier avseende tumorigen potential av folinsyra såväl som djurstudier för att klargöra reproduktionstoxikologiska egenskaper saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamol
Koncentrerad saltsyra
Vatten till injektioner

6.2 Inkompatibiliteter

Inkompatibilitet har rapporterats mellan 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 direkt 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 när läkemedlen injicerades efter varandra i en Y-port utan att denna sköljdes mellan injektionerna.

Fluorouracil

Kalciumfolinat får inte blandas i samma infusionslösning som fluorouracil, eftersom fällning kan bildas. Fluorouracil 50 mg/ml och kalciumfolinat 20 mg/ml, med eller utan 5% glukos 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 stabilitet av lösningar utspädda med 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning har visats under 72 timmar vid 2°C - 8°C och vid 25°C när det skyddas mot ljus.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsbetingelser före användning, användarens ansvar och bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C - 8°C såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bruna injektionsflaskor (typ I glas) med klorbutyl/butylgummi propp och aluminiumlock.
Klara injektionsflaskor (typ I glas) med klorbutyl/butyl gummipropp och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar:

1 x 10 ml och 5 x 10ml injektionsvätska, lösning
1 x 20 ml och 5 x 20 ml injektionsvätska, lösning
1 x 50 ml och 5 x 50 ml injektionsvätska, lösning
1 x 100 ml och 5 x 100 ml injektionsvätska, lösning

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid behov kan Kalciumfolinat Stada spädas med följande infusionsvätskor: 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk. All oanvänd lösning ska kasseras.
Injektionslösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16728

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2002-05-03
Datum för den senaste förnyelsen: 2007-05-03

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-11-20