

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalsiumfolinat LumaCina 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ampulle inneholder 10 mg/ml folinsyre som kalsiumfolinathydrat
Hjelpestoff(er) med kjent effekt: natriumklorid 8 mg/ml

Dette legemidlet inneholder natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
pH for injeksjonsvæske 8,2 - 8,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Antidot etter høydose metotreksat.
- I kombinasjon med 5-fluorouracil til behandling av kolorektal cancer i avansert stadium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Antidot etter høydose metotreksat.

Ved metotreksatbehandling:

Doseringen av kalsiumfolinathydrat vil være avhengig av mengde metotreksat pasienten får.

Ved høydoseterapi med metotreksat (> 1 g til voksen) skal informasjon vedrørende folinsyredosering innhentes fra tilgjengelig litteratur.

Følgende retningslinjer kan likevel gis:

Behandlingen med kalsiumfolinathydrat skal starte 24 timer etter påbegynt metotreksatbehandling.

Dosering:

Normal dosering er 10 mg kalsiumfolinathydrat/m² kroppsflate (ca. 15 mg) hver 6. time gitt 10 ganger.

Doseringen vil være tilstrekkelig for å oppheve de toksiske effektene av metotreksat.

Serumnivået av metotreksat bør kontrolleres, spesielt ved mistanke om forsinket eliminasjon (se også tabell 1).

- Dersom serumnivået av metotreksat 24 timer etter tilførsel av metotreksat overstiger 2×10^{-5} M eller om den etter 48 timer etter tilførsel av metotreksat overstiger 2×10^{-6} M skal dosen kalsiumfolinathydrat økes og gis som intravenøs infusjon.
- Om metotreksatkonsentrasjonen etter 72 timer overstiger 2×10^{-7} M skal ytterligere 4 doser kalsiumfolinathydrat, hver dose på 15 mg, gis hver sjette time.

Tabell 1 Dosering av Kalsiumfolinathydrat etter høydose metotreksat

Timer etter tilførsel av metotreksat	Serumnivå metotreksat	Kalsiumfolinathydrat dosering (Antidot etter høydosemetotreksat)
24 timer	$> 2 \times 10^{-5}$ M	Dosen med kalsiumfolinathydrat skal økes og gis som intravenøs infusjon
48 timer	$> 2 \times 10^{-6}$ M	Dosen med kalsiumfolinathydrat skal økes og gis som intravenøs infusjon
72 timer	$> 2 \times 10^{-7}$ M	Ytterligere 4 doser kalsiumfolinathydrat på 15 mg gis hver 6. time.

Behandlingen med kalsiumfolinathydrat bør fortsette til metotreksatkonsentrasjonen er under 5×10^{-8} M.

Om betydelig klinisk toksisitet observeres skal kalsiumfolinathydrat gis ytterligere i 24 timer. Totalt 14 doser kan gis i løpet av 84 timer.

Pasienter med forlenget eliminasjon av metotreksat kan utvikle reversibel nyreinsuffisiens. Foruten adekvat dosering med kalsiumfolinathydrat krever disse pasienter kontinuerlig hydrering og alkalisering av urinen, samt nøye kontroll av væske- og elektrolyttstatus til serumnivået av metotreksat har kommet under 5×10^{-8} M og nyreinsuffisiens er opphørt.

Ved unormale laboratorieverdier eller klinisk toksisitet er det viktig å undersøke om pasienten bruker legemidler som interagerer med metotreksat (legemidler som interagerer med metotreksatelimineringen eller bindes til serumalbumin).

Ved overdosering av metotreksat: Kalsiumfolinathydrat bør gis parenteralt og dosen bør være minst like stor som tilført mengde metotreksat. Behandlingen bør starte innen en time.

Ved behandling med kalsiumfolinathydrat/5-fluorouracil ved behandling av kolorektal cancer i avansert stadium:

Kalsiumfolinathydrat gis i en dose på 200 mg/ m² kroppsflate som langsam intravenøs injeksjon over minst 3 minutter fulgt av 5-fluorouracil 370 mg/ m² kroppsflate gitt som intravenøs injeksjon.

Behandlingen gjentas daglig i 5 dager.

Femdagersbehandlingen kan gis med 4 ukers (28 dager) intervall i 2 omganger og siden med 4-5 ukers (28-35 dager) intervall avhengig av pasientens kliniske tilstand (vurderes ut fra toksiske effekter fra foregående behandling). Dosen av 5-fluorouracil bør justeres i forhold til hvordan pasienten tolererte den foregående behandlingen. Den daglige dosen av 5-fluorouracil bør reduseres med 20 % til pasienter som har opplevd lette /moderate hematologiske og gastrointestinale toksiske effekter ved foregående behandling, og med 30 % til pasienter som har fått alvorlige toksiske effekter. Dosen med kalsiumfolinathydrat behøver ikke å justeres.

Administrasjonsmåte:

Kalsiumfolinathydrat injeksjonsvæske skal kun gis som intramuskulær eller intravenøs injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Behandling med kalsiumfolinathydrat er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pernisiøs anemi eller annen megaloblastisk anemi hvor det foreligger vitamin B₁₂-mangel (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kalsiumfolinathydrat oppløsning til injeksjon skal kun gis som intramuskulær eller intravenøs injeksjon og skal ikke administreres intratekalt. Dødsfall har blitt rapportert etter at folinsyre har blitt administrert intratekalt etter intratekal overdose av metotreksat (se pkt. 4.2).

Generelt

Kalsiumfolinathydrat skal kun brukes sammen med 5-fluorouracil eller metotreksat under direkte tilsyn av en lege med erfaring i bruk av kjemoterapeutika til behandling av kreft.

Behandling med kalsiumfolinathydrat kan maskere pernisiøs anemi og andre megaloblastiske anemier som skyldes vitamin B₁₂-mangel (se pkt. 4.3).

Mange cytotoksiske legemidler – direkte eller indirekte DNA-syntesehemmere – fører til makrocytose (hydroksykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, tioguanin). Slike former for makrocytose bør ikke behandles med folinsyre.

Hos epilepsipasienter som behandles med fenobarbital, fenytoin, primidon og suksinimider, er det en risiko for økt anfallsfrekvens grunnet reduksjon i plasmakonsentrasjon av antiepileptika. Det anbefales klinisk overvåking, eventuelt overvåking av konsentrasjoner i plasma og eventuelt dosejustering av det antiepileptiske legemidlet ved administrasjon av kalsiumfolinathydrat og etter seponering (se pkt. 4.5). Det er rapportert enkelte tilfeller av epilepsianfall og/eller besvimelse hos kreftpasienter som har fått kalsiumfolinathydrat, for det meste i forbindelse med 5-fluorouracil-behandling og vanligst for de med CNS-metastaser eller andre predisponerte faktorer.

Kalsiumfolinathydrat i kombinasjon med 5-fluorouracil

Kalsiumfolinathydrat kan øke risikoen for toksisitet med 5-fluorouracil, spesielt hos eldre eller svekkede pasienter. De vanligste tegnene er leukopeni, mukositt, stomatitt og/eller diaré, noe som kan være dosebegrensende. I tillegg er det observert hematologiske bivirkninger. Når kalsiumfolinathydrat gis i kombinasjon med 5-fluorouracil, må dosen av 5-fluorouracil ved tilfeller av toksisitet, reduseres mer enn når 5-fluorouracil gis alene.

Kombinert behandling med 5-fluorouracil/kalsiumfolinathydrat bør ikke påbegynnes eller opprettholdes hos pasienter med symptomer på gastrointestinal toksisitet, uavhengig av alvorlighetsgrad, før alle disse symptomene er helt borte.

Diaré kan være et tegn på gastrointestinal toksisitet og pasienter med diaré må derfor overvåkes nøye til symptomene er helt borte, siden en rask klinisk forverring kan oppstå og føre til dødsfall. Hvis diaré og/eller stomatitt oppstår, anbefales det å redusere dosen med 5-fluorouracil til symptomene er helt borte. Eldre og pasienter med liten fysisk aktivitet på grunn av sykdom er spesielt utsatt for disse

toksisitetene. Derfor må man være spesielt forsiktig ved behandling av disse pasientene. Behandlingen må stanses ved blodig diaré.

Hos eldre pasienter og pasienter som har fått preliminær strålebehandling, er det anbefalt å starte med en redusert dose av 5-fluorouracil.

Kalsiumfolinathydrat skal ikke blandes med 5-fluorouracil i samme intravenøse injeksjon eller infusjon.

Kalsiumnivåer bør overvåkes hos pasienter som får kombinert behandling med 5-fluorouracil/kalsiumfolinathydrat, og kalsiumtilskudd bør gis dersom kalsiumnivåene er lave.

Behandling med kalsiumfolinathydrat ved overdosering med metotreksat

Spesifikke detaljer om reduksjon av metotreksattoksisitet er angitt i preparatomtalen for metotreksat.

En utilsiktet overdose med en folatantagonist, f.eks. metotreksat, bør behandles raskt som øyeblikkelig hjelp. Etter hvert som tidsintervallet mellom metotreksatadministrasjon og adjuvant behandling med kalsiumfolinathydrat øker, reduseres effekten av kalsiumfolinathydrat for å motvirke toksisitet.

Kalsiumfolinathydrat har ingen effekt på den ikke-hematologiske toksisiteten av metotreksat, som nefrotoksisitet, forårsaket av metotreksat- og/eller metabolittutfelling i nyrene. Pasienter som opplever forsinket tidlig metotreksateliminerings, vil trolig utvikle reversibel nyresvikt og all toksisitet forbundet med metotreksat (se preparatomtalen til metotreksat). Tilstedeværelsen av eksisterende eller metotreksatindusert nyreinsuffisiens er potensielt forbundet med forsinket utskilling av metotreksat og kan øke behovet for høyere doser eller mer langvarig bruk av kalsiumfolinathydrat.

For store doser med kalsiumfolinathydrat må unngås, da dette kan svekke antitumoraktiviteten til metotreksat, særlig for tumorer i sentralnervesystemet der kalsiumfolinathydrat akkumuleres etter gjentatte kurer.

Resistens overfor metotreksat som et resultat av redusert membrantransport, innebærer også resistens overfor adjuvant behandling med folinsyre, fordi begge legemidlene deler det samme transportsystemet.

Laboratorietester

Følgende informasjon gir generelle råd for overvåking av pasienter, men anbefalingene kan variere iht. lokal medisinsk praksis.

Kalsiumfolinathydrat i kombinasjon med 5-fluorouracil

Hematologiske bivirkninger er sett (leukopeni, trombocytopeni). Pasienter behandlet med kalsiumfolinathydrat i kombinasjon med 5-fluorouracil bør få kontrollert blodstatus før hver behandling.

Under behandlingen må dose og/eller doseringsintervaller justeres etter objektive og subjektive bivirkninger. Vanligvis er det tilstrekkelig med telling av leukocytter og trombocytter før hver kur.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 3,2 mg natrium per ml injeksjonsvæske, som tilsvarer 0,8 % (for 5 ml ampuller) eller 1,6 % (for 10 ml ampuller) av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når kalsiumfolinathydrat gis sammen med en folsyreantagonist (f.eks. kotrimoksazol, pyrimetamin), kan effekten av folsyreantagonisten enten reduseres eller nøytraliseres fullstendig.

Kalsiumfolinathydrat kan redusere effekten av de anti-epileptiske stoffene fenobarbital, primidon, fenytoin og suksinimider, og kan øke anfallshyppigheten (en reduksjon av plasmanivåene til enzyminduserende antikonvulsiva kan observeres fordi den hepatiske metabolismen økes. Folater er en av de medvirkende faktorene til økningen) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Kalsiumfolinathydrat forsterker den toksiske effekten av 5-fluorouracil. Ved kombinasjon med Kalsiumfolinathydrat og 5-fluorouracil pyrimidiner må man ta hensyn til en potenserende effekt av komponentene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige og velkontrollerte kliniske studier fra bruk hos gravide og ammende kvinner. Funn fra dyrestudier er ikke tilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Det foreligger imidlertid ingen indikasjoner på skadelige effekter av folsyre ved administrasjon under graviditet.

Under graviditet skal metotreksat kun administreres hvis absolutt nødvendig, og fordelene av behandling for moren skal veies opp mot mulig risiko for fosteret. Dersom behandling med metotreksat eller andre folatantagonister gis til tross for graviditet eller amming, er det ingen begrensninger med hensyn til bruken av kalsiumfolinathydrat for å redusere toksisiteten eller motvirke effektene.

5-fluorouracil er vanligvis kontraindisert under graviditet og er kontraindisert under amming, dette gjelder også når kalsiumfolinathydrat brukes i kombinasjon med 5-fluorouracil.

Se også preparatomtaler for legemidler som inneholder metotreksat, andre folatantagonister og 5-fluorouracil.

Amming

Det er ikke kjent om kalsiumfolinathydrat utskilles i morsmelk. Kalsiumfolinathydrat kan brukes under amming når det anses nødvendig i henhold til terapeutiske indikasjoner.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med kalsiumfolinathydrat hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kalsiumfolinathydrat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner..

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet etter MedDRA organklasser og frekvenskategoriene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Behandling med kalsiumfolinathydrat

Organ- klasse- system	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra gjeldende data)
Forstyrrelse r i immun- systemet					Allergiske reaksjoner ^a	
Psykiatriske lidelser				Søvnløshet, agitasjon og depresjon ^b		
Gastro- intestinale sykdommer				Gastro- intestinale lidelser ^c		
Nevrologisk e sykdommer				Økt antall epileptiske anfall ^d		Anfall, synkope
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasj onsstedet			Pyreksi			

^a Inkludert anafylaktoide, anafylaktiske reaksjoner, anafylaktisk sjokk, urtikaria

^b Etter høye doser

^c Etter høye doser

^d Se også pkt. 4.5

Kalsiumfolinathydrat i kombinasjon med 5-fluorouracil

Organ- klassesystem	Svært vanlige ≥1/10	Vanlige ≥1/100 til <1/10	Mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100	Sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000	Svært sjeldne <1/10 000	Ikke kjent (kan ikke anslås utfra gjeldende data)
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme, oppkast diaré, stomatitt					
Hud og underhuds- sykdommer		Palmar- plantar erytro- dysestesi (hånd-fot- syndrom)				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjon stedet	Mukositt og cheilit ^a					
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Benmargssvikt ^b , leukopeni, nøyтроpeni, trombocytopeni, anemi					
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer						Hyperammonemi

^a Dødsfall har forekommet som resultat av mukositt

^b Inkludert dødsfall

Generelt om bivirkninger:

Det kan forekomme hematologiske bivirkninger som leukocytopeni og trombocytopeni (se pkt. 4.4). For å kontrollere bivirkningene bør hematologiske verdier, f.eks. blodleukocyt- og trombocyt-nivået og serumelektrolytt- (f.eks. Na, K, Ca) og kreatinin-nivåer monitoreres nøye.

Bivirkningene er doseavhengige og forekomsten kan vanligvis reduseres ved å redusere dosen cytotoxisk legemiddel.

Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil:

Sikkerhetsprofilen til kalsiumfolinathydrat vil avhenge av doseringen av 5-fluorouracil på grunn av økt 5-fluorouracil-indusert toksisitet. Den mest vanlige dosebegrensende bivirkningen som oppstår hos pasienter som får kalsiumfolinathydrat og 5-fluorouracil er stomatitt og diaré. Dødsfall har inntruffet som følge av gastrointestinal toksisitet (hovedsakelig mukositt og diaré) og myelosuppresjon. Hos pasienter med diaré kan det oppstå rask klinisk forverring som kan føre til dødsfall.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkning etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke noe spesifikt antidot mot folinsyre.

Det er ikke rapportert om sekkveler hos pasienter som har fått signifikant mer kalsiumfolinathydrat enn anbefalt dose. Overdrevne mengder kalsiumfolinathydrat kan imidlertid nulle ut den kjemoterapeutiske effekten av folsyreantagonister. Dersom det oppstår overdosering av kombinasjonen 5-fluorouracil og kalsiumfolinathydrat, bør instruksjonene for overdosering med 5-Fluorouracil følges.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Folsyrederivat. Middel som motvirker toksisitet av cytostatika, ATC-kode: V03A F03

Kalsiumfolinathydrat er kalsiumsaltet av 5-formyltetrahydrofolsyre. Det er en aktiv metabolitt av folinsyre og et essensielt koenzym for syntesen av nukleinsyrer ved cytotoxisk kjemoterapi. Kalsiumfolinathydrat brukes ofte til å redusere toksisitet og motvirke effekten av folatantagonister, f.eks. metotreksat.

Kalsiumfolinathydrat og folatantagonister deler det samme membrantransportsystemet og konkurrerer om transport inn i cellene, noe som stimulerer utstrømming av folatantagonister. Kalsiumfolinathydrat beskytter også cellene fra effektene av folatantagonister ved å fylle det reduserte folatnivået. Kalsiumfolinathydrat virker som en forhåndsreduert kilde til H4-folat. Det kan dermed omgå folatantagonistblokkering og være en kilde til ulike koenzym-former av folsyre.

Kalsiumfolinathydrat brukes også ofte i biokjemisk modulering av 5-fluorouracil for å øke den cytotoxiske aktiviteten. 5-fluorouracil hemmer tymidylatsyntase (TS), et nøkkelenzym involvert i pyrimidinbiosyntesen, og kalsiumfolinathydrat forsterker TS-hemming ved å øke den intracellulære folatmengden, og dermed stabilisere 5-fluorouracil-TS-komplekset og øke aktiviteten.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intramuskulær administrasjon av den vandige oppløsningen er systemisk tilgjengelighet sammenlignbar med intravenøs administrasjon. Lavere maksimale serumnivåer (C_{max}) oppnås imidlertid. Folinsyre absorberes raskt, og metaboliseres i tarmens mukosa til 5-metyltetrahydrofolsyre.

Distribusjon

Maksimalt serumnivå av modersubstansen (D/L-5-formyl-tetrahydrofolsyre, folinsyre) nås 10 minutter etter intravenøs administrasjon og 28 minutter etter intramuskulær administrasjon.

AUC for L-5-formyl-THF og 5-metyl-THF var $28,4 \pm 3,5$ mg $\times$ min/l og 129 ± 12 mg $\times$ min/l etter en dose på 25 mg IV. Den inaktive D-isomeren finnes i høyere konsentrasjoner enn L-5-formyltetrahydrofolat. Folat er oppkonsentrert i cerebrospinalvæsken, selv om fordelingen skjer i alle kroppsvev.

Biotransformasjon

Kalsiumfolinathydrat er et racemat der L-formen (L-5-formyl-tetrahydrofolat, L-5-formyl-THF) er den aktive enantiomeren. Hovedmetabolitten av folinsyre er 5-metyl-tetrahydrofolsyre (5-metyl-THF) som hovedsakelig produseres i lever og tarmslimhinner.

Toppnivåer av 5-metyl-THF ble observert hhv. 1,3 og 2,8 timer etter intravenøs og intramuskulær administrasjon.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er 32–35 minutter for den aktive L-formen og 352–485 minutter for den inaktive D-formen. Den totale terminale halveringstiden for den aktive metabolitten er ca. 6 timer. 80–90 % utskilles i urin (som 5- og 10-formyltetrahydrofolat og inaktive metabolitter), 5–8 % utskilles i feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av gentoksisitet, karsinogenitet, fertilitet og pre-/postnatal utvikling er ikke utført med kalsiumfolinathydrat.

Studier av embryo-føtal reproduksjonstoksisitet er utført på rotter og kaniner. Rotter fikk doser på opptil 1800 mg/m², som er 9 ganger maksimal anbefalt dose for mennesker. Kaniner fikk doser på opptil 3600 mg/m², som er 18 ganger maksimal anbefalt dose for mennesker. Det var ikke observert embryo-føtal toksisitet hos rotter. Ved maksimal dose hos kaniner var det en økning i embryo-resorpsjoner, men ingen andre uønskede effekter på embryo-føtal utvikling. Ingen resorpsjoner ble observert i dosegrupper ved 6 ganger maksimal anbefalt dose for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid 8,0 mg
Natriumhydroksid eller saltsyre q.s
Vann til injeksjonsvæsker q.s. ad 1 ml

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved 2 °C – 8 °C. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastampuller (LDPE).

5 ml og 10 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LumaCina Ireland Ltd,
Block 1, Blanchardstown Corporate Park,
Ballycoolin Road - Blanchardstown,
Dublin 15 - D15 AKK1,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 2000-02462

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. oktober 2001

Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2011

10. OPPDATERINGSDATO

15.11.2024