

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, MYYNTELUVAN HALTIJOISTA,
LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ, PAKKAUKSESTA JA
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Pakkaus</u>	<u>Sisältö/konsent- raatio</u>	<u>Pakkaus- koko</u>
Itävalta	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1
		Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 25
Belgia	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin	3 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	3 mg/ml	6
		Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 10

Saksa	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1
	Leucovorin	30 mg	Injektiokuiva- aine, liuosta varten	IV tai IM	Injektiopullo	30 mg	1, 5, 10
	Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	3 mg/ml	1, 5, 10, 50, 100
	Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1
	Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
	Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	10 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1, 5, 10

	Leucovorin	500 mg/50 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo 10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	900 mg/90 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo 10 mg/ml	1, 5, 10
	Leucovorin	1000 mg/100 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo 10 mg/ml	1, 5, 10
Kreikka	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou 1 25th Martiou Str.	Leucovorin/Led erle	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo 10 mg/ml	1
	164 52 Athens Greece	Leucovorin/Led erle	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo 10 mg/ml	1
		Leucovorin/Led erle	Injektiokuiva- aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopullo 30 mg	1
Irlanti	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS United Kingdom	Lederfolin	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo 10 mg/ml	1
		Lederfolin	Injektiokuiva- aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopullo 350 mg	1
		Lederfolin	Injektiokuiva- aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopullo 15 mg	1
		Lederfolin	Injektiokuiva- aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopullo 30 mg	1

Luxemburg	Lederfolin	3 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	3 mg/ml	10
	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, 1348 Louvain la Neuve Belgium	3 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	3 mg/ml	6
	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1
Portugali	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1
	Lederfoline	5 mg/2 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Ampulli	2.5 mg/ml	1
	Lederfoline	50 mg/5 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1
	Lederfoline	100 mg/10 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1
	Lederfoline	200 mg/20 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektionepullo	10 mg/ml	1

Espanja	Lederfoline	350 mg/35 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1
	Lederfoline	500 mg/50 ml	Injektioneste, liuos	IV tai IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1
	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23 Devio Algete, km 1 28700 S. Sebastian de los Reyes Madrid, Spain	50 mg	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	IV tai IM	Jauhe: Injektiopullo Injektionesteisiin käytettävä vesi: 5 ml Ampulli	50 mg	1
Lederfolin	Lederfolin	350 mg	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	IV	Injektiopullo	350 mg	1
	Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Injektioneste, liuos	IM	Ampulli	3 mg/1 ml	6
	Lederfolin	350 mg/35 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Injektiopullo	10 mg/ml	1
Yhdistynyt Kuningas-Kunta	Lederfolin	350 mg	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopullo	350 mg	1
	Calcium Leucovorin	15 mg	Injektiokuiva-aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopullo	15 mg	1
	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS United Kingdom						

Calcium Leucovorin	30 mg	Injektiokuiva- aine, liuosta varten	IV, IM	Injektiopull o	30 mg	1
Calcium Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektioneste, liuos	IV, IM	Ampulli	3 mg/ml	10

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO LEDERFOLINE-VALMISTEEN (ja liitännäisnimien, ks. liite I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Kalsiumfolinaatti on 5-formyyli-tetrahydroföoli-hapon kalsiumsuola. Se on föliini-hapon aktiivinen metaboliitti ja koentsyyminä välttämätön nukleiinihapposynteesille joissakin sytotoksisissa hoidoissa. Kalsiumfolinaatti on ollut käytössä 50 vuotta, ja sitä käytetään yleensä onkologian erikoislääkäreiden valvonnassa.

Ranska esitti Lederfoline-valmisteesta ja sen liitännäisnimitystä käsittelypyynnön EMEA:lle, koska kansallisesti hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa on eroja erityisesti kohdissa Käyttöaiheet, Annostus ja Vasta-aiheet.

Pyynnön perusteluiden pohjalta CPMP käsitteli valmisteyhtenvetojen harmonisointia etenkin Käyttöaiheiden, Annostuksen ja Vasta-aiheiden osalta.

CPMP käsitteli seuraavia laatua, tehokkuutta ja turvallisuutta koskevia asioita.

– Laatua koskevat asiat

Merkittäviä laatuun liittyviä kysymyksiä ei todettu ja valmisteyhtenvedon farmaseuttiset tiedot harmonisoitiin lukuun ottamatta kohtia, jotka jäsenmaiden tulee lisätä kansallisen käsittelyn yhteydessä pannessaan täytäntöön harmonisoitua valmisteyhtenvetoa.

– Tehokkuutta koskevat asiat

Kalsiumfolinaatin käyttöä metotreksaattihoidon yhteydessä ja yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa (etenkin paksusuolen ja peräsuolen syövän hoidossa) pidetään vakiintuneena hoitona, vaikka annostus vaihtelee varsinkin 5-fluorourasiilin yhteydessä. Kalsiumfolinaattia käytetään myös föoli-happo-antagonistien trimetrekseen (trimetrexate), trimetopriimin ja pyrimetamiinin antidootina. Laskimoon annettuna kalsiumfolinaattia voidaan käyttää myös fölaatin puutteen ehkäisyyn ja hoitoon silloin, kun puutostilaa ei voida estää tai korjata suun kautta annettavalla föoli-hapolla.

– Turvallisuutta koskevat asiat

CPMP totesi, että pernisiösiin tai muun B12-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian yhteydessä kalsiumfolinaatti on vasta-aiheinen. Kohtaa Raskaus ja imetys tarkistettiin, koska suositus koskee käyttöä sytotoksisen hoidon yhteydessä. Muita turvallisuutta koskevia asioita ei tullut esille, mutta kohtien Vasta-aiheet, Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Yhteisvaikutukset, Raskaus ja imetys sekä Haittavaikutukset sanamuotoa selvennettiin ja muutettiin vastaamaan valmisteyhtenvedosta annettuja ohjeita.

Hyöty-haittasuhdetta koskevat asiat

Kalsiumfolinaatin kliinisestä käytöstä ja turvallisuudesta on kertynyt kokemusta yli 50 vuoden ajalta. Myyntiluvan haltijoiden toimittaman dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta CPMP katsoi, että kalsiumfolinaatin (injektioneste, liuos; injeksiokuiva-aine liuosta varten) hyöty-haittasuhde on suotuista hyväksytyissä ja harmonisoiduissa käyttöaiheissa.

VALMISTEYHTEENVEDON(VETOJEN) MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- käsittelypyyntö koski valmisteyhtenvetojen harmonisointia,
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhtenveto on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta,

CPMP suosittelee, että Lederfolinen ja liitännäisnimien (ks. liite I) myyntilupia, joiden valmisteyhtenveto on liitteenä III, muutetaan.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA: OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEDELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Lederfolin sekä siihen yhdistettävät nimet><vahvuus><lääkemuoto>

(Katso Annex I – Täytetään kansallisesti)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<Jokainen <X ml> injektio-liuos-pullo sisältää <Y mg/ml> foolihappoa kalsiumfolinaatin muodossa.>

<Jokainen kuiva-ainepullo sisältää <X mg> foolihappoa kalsiumfolinaatin muodossa. Sekoittamisen jälkeen pitoisuus on <Y mg/ml>.>

(Katso Annex I – Täytetään kansallisesti)

Apuaineet, katso 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

<Injektioneste, liuos>

<Injektiokuiva-aine, liuosta varten>

(Katso Annex I – Täytetään kansallisesti)

4. KLIINISET TIEDOT

(Kohdat jotka on merkitty <...>[...] eivät koske vahvuuksia 3 mg/1 ml ja 5 mg/2 ml.)

4.1 Käyttöaiheet

Kalsiumfolinaatin käyttöaiheet:

- Foolihappoantagonistien, kuten metotreksaatin, toksisuuden ja vaikutuksen vähentäminen
- sytostaattihoidon yhteydessä sekä yliannostuksissa aikuisilla ja lapsilla. Sytostaattihoidossa tämä toimenpide tunnetaan yleisesti nimellä ”kalsiumfolinaattisuojaus”;
- <[Yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytostaattihoidossa]>.

4.2 Annostus ja antotapa

Kalsiumfolinaatti annetaan parenteraalisesti injektiona lihakseen tai laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona. Kalsiumfolinaattia ei saa antaa selkäydinnesteeseen. Ainoastaan laskimon- ja lihaksensisäisesti. Laskimonsisäisen annostelun yhteydessä kalsiumfolinaattia tulisi injektoida enintään 160 mg minuutissa liuoksen kalsiumpitoisuuden takia.

Kalsiumfolinaatti voidaan laimentaa ennen laskimonsisäistä infuusiota 0,9 % natriumkloridiliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella. Katso myös kohdat 6.3 ja 6.6.

Kalsiumfolinaattisuojaus metotreksaattihoidon yhteydessä:

Koska kalsiumfolinaattisuojauksen annostelu riippuu ratkaisevasti metotreksaatin annostuksesta ja sen antamisesta keski- ja suurin annoksin, metotreksaattihoidon protokolla määrää

kalsiumfolinaattisuojausten annostuksen. Siksi kalsiumfolinaatin annostuksen ja antotavan on parasta perustua keskisuuuri- ja suuriannoksiseen metotreksaattiprotokollaan.

Seuraavana esimerkkejä aikuisilla, vanhuksilla ja lapsilla käytettävistä annoksista:

Kalsiumfolinaattisuojaus tulee antaa parenteraalisesti potilaille, joilla on imeytymishäiriö tai jokin muu häiriö ruoansulatuskanavassa, joka tekee imeytymisen suolistosta epävarmaksi. Annokset, jotka ylittävät 25-50 mg tulee antaa parenteraalisesti, koska kalsiumfolinaatin imeytyminen suolistosta on kyllästynyt.

Kalsiumfolinaattihoito on välttämätön jos metotreksaattia annetaan annoksina, jotka ylittävät 500 mg/m² ruumiin pinta-alasta, ja sitä tulee harkita annoksilla 100-500 mg/m² ruumiin pinta-alasta.

Kalsiumfolinaattisuojausten annostelu ja hoidon kesto riippuvat ensisijaisesti metotreksaattihoiton tyypistä ja annostelusta, toksisten oireiden ilmenemisestä sekä yksilöllisestä metotreksaatin poistumisesta elimistöstä. Sääntönä pidetään että ensimmäinen kalsiumfolinaattiannos on 15 mg (6-12 mg/m²) ja että se annetaan 12-24 tunnin kuluessa (viimeistään 24 tunnin kuluttua) metotreksaatti-infuusion alkamisesta. Sama annos annetaan joka kuudes tunti yhteensä 72 tunnin ajan. Usean parenteraalisen annoksen jälkeen voidaan siirtyä suun kautta otettavaan lääkehoitoon.

Kalsiumfolinaatin antamisen lisäksi, keskeinen osa kalsiumfolinaattisuojaushoidosta on, että metotreksaatin nopea poistuminen elimistöstä varmistetaan (virtsanerityksen pitäminen korkealla sekä virtsan alkalisointi). Munuaisten toimintaa tulee seurata päivittäin mittaamalla seerumin kreatiinipitoisuus.

48 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloittamisesta tulee metotreksaatin jäännöspitoisuus mitata. Mikäli metotreksaattipitoisuus on >0,5 µmol/l, tulee kalsiumfolinaatin annostelu toteuttaa seuraavan taulukon mukaisesti:

Veressä jäljellä oleva metotreksaattimäärä 48 tunnin kuluttua metotreksaattihoitoa aloittamisesta:	Kalsiumfolinaattilisä, joka annetaan joka kuudes tunti 48 tunnin ajan tai kunnes metotreksaatin taso on laskenut alle 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

<[Yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa sytostaattihoitoa yhteydessä:

Erilaisia annosteluyhdistelmiä on kokeiltu, ilman että mikään olisi osoittautunut optimaaliseksi.

Seuraavaa annostelua on käytetty aikuisilla ja vanhuksilla pitkälle edenneen metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa. Annostelu esitetään esimerkkien muodossa. Näiden yhdistelmien käytöstä lapsilla ei ole tietoa.

Kahdesti kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 200 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin aikana, jonka jälkeen annetaan bolusinjektiona 400 mg/m² 5-FU:a sekä 22 tunnin infuusio 5-FU:a (600 mg/m²) kahtena peräkkäisenä päivänä joka toinen viikko päivinä 1 ja 2.

Viikoittain tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200-500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona 2 tunnin aikana sekä 500 mg/m² 5-fluorourasiilia laskimonsisäisenä bolusinjektiona puolivälissä kalsiumfolinaatti-infuusiota tai sen lopussa.

Kerran kuussa tapahtuva annostelu: Kalsiumfolinaattia 20 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona tai 200-500 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin aikana, jonka jälkeen annetaan välittömästi 5-fluorourasiilia annostuksella 425 tai 370 mg/m² laskimonsisäisenä bolusinjektiona viitenä peräkkäisenä päivänä.

Yhdistelmähoidossa 5-fluorourasiilin kanssa saattaa 5-fluorourasiilin annostuksen ja hoitovapaiden aikojen muokkaaminen olla välttämätöntä, riippuen potilaan kunnosta, kliinisestä vasteesta sekä 5-fluorourasiilin tuotetiedoissa mainitusta annostusta rajoittavasta toksisuudesta. Kalsiumfolinaatin annostuksen pienentäminen ei ole tarpeen.

Hoitojaksojen lukumäärä on lääkärin harkinnassa.]>

Vasta-aine foolihappoantagonisteille trimetrekseksatille, trimetopriimille ja pyrimetamiinille:

Trimetrekseksaattitoksisuus:

- Ehkäisy: Kalsiumfolinaatti tulisi antaa joka päivä trimetrekseksaattihoidon yhteydessä sekä 72 tuntia viimeisen trimetrekseksaattiannoksen jälkeen. Kalsiumfolinaatti voidaan antaa joko suonensisäisesti annoksella 20 mg/m² 5-10 minuutin ajan joka kuudes tunti kokonaisuudessaan 80 mg/m² päivässä tai oraalisesti neljänä annoksena 20 mg/m² annettuna tasaisin aikavälein. Päivittäiset kalsiumfolinaattiannokset tulisi säätää trimetrekseksaatin hematologisen toksisuuden perusteella.
- Yliannostus (ilmenee mahdollisesti trimetrekseksaattiannoksilla jotka ylittävät 90 mg/m², ilman siihen liitettyä kalsiumfolinaatin antamista): Trimetrekseksaatin käytön loputtua kalsiumfolinaattia 40 mg/m² laskimonsisäisesti joka kuudes tunti kolmen päivän ajan.

Trimetopriimitoksisuus:

- Trimetoprimin käytön loputtua 3-10 mg/m² kalsiumfolinaattia päivässä, kunnes verenkuvaa on normalisoitunut.

Pyrimetamiinitoksisuus:

- Tapauksissa joissa pyrimetamiinia annetaan suuri annos tai pidempiaikaisesti pienempiä annoksia, kalsiumfolinaattia tulisi antaa samanaikaisesti 5-50 mg päivässä, potilaan verenkuvaa perustuen.

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys kalsiumfolinaatille tai jollekin valmisteiden apuaineista.
- Pernisioosi anemia tai muu anemia joka johtuu B₁₂-vitamiinin puutteesta.

Kalsiumfolinaatin yhteiskäyttö metotrekseksaatin <[tai 5-fluorourasiilin]> kanssa raskauden ja imettämisen aikana, katso kohta 4.6 ”Raskaus ja imetys” sekä valmisteyhteenvedot metotrekseksaattia <[ja 5-fluorourasiilia]> sisältävistä lääkkeistä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsiumfolinaattia saa antaa ainoastaan lihaksensisäisenä tai laskimonsisäisenä injektiona, eikä sitä saa antaa selkäydinnesteeseen. Selkäydinnesteeseen injektoidun metotrekseksaatin yliannostuksen jälkeisestä foliinihapon injektoinnista selkäydinnesteeseen on raportoitu kuolemantapaus.

Yleistä

Kalsiumfolinaattia tulisi käyttää yhdessä metotrekseksaatin <[tai 5-fluorourasiilin]> kanssa ainoastaan sellaisen lääkärin suorassa valvonnassa, jolla on kokemusta syövän kemoterapiahoitoon käytettävistä aineista.

Hoito kalsiumfolinaatilla saattaa peittää alleen pernisioidin anemian tai muun B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuvan anemian.

Monet sytotoksiset lääkeaineet – suoraan tai epäsuoraan DNA synteesiä estävät – aiheuttavat makrosytoosia (hydroksikarbamidi, sytarabini, merkaptopuriini, tioguanini). Tällaista makrosytoosia ei tule hoitaa foolihapolla.

Hoidettaessa epilepsiapotilaita, jotka käyttävät fenobarbitaalia, fenytoiinia, primidonia tai suksinimideja, on olemassa riski, että kohtausten esiintyvyys lisääntyy johtuen anti-epileptisten aineiden plasmapitoisuuden laskusta. Kliininen seuranta, mahdollisesti plasman pitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa anti-epileptisen lääkkeen annoksen muuttaminen kalsiumfolinaatin antamisen aikana sekä antamisen loputtua, on suositeltavaa (katso myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset).

<[Kalsiumfolinaatti/5-fluorourasiili

Kalsiumfolinaatti saattaa lisätä 5-fluorourasiilin toksisten vaikutusten riskiä erityisesti iäkkäillä heikkokuntoisilla potilailla. Yleisimmät ilmenemismuodot, jotka saattavat olla annostusta rajoittavia, ovat leukopenia, mukosiitti, stomatiitti ja/tai ripuli. Kun kalsiumfolinaattia ja 5-fluorourasiilia käytetään yhdessä, on 5-fluorourasiilin annostusta muutettava useammissa tapauksissa kuin jos yksin 5-fluorourasiilia käytetään.

Yhdistettyä 5-fluorourasiili/kalsiumfolinaattihoitoa ei tulisi aloittaa eikä jatkaa, mikäli potilaalla on gastrointestinaalisen toksisuuden oireita, riippumatta niiden vakavuusasteesta, kunnes kaikki oireet ovat täysin kadonneet.

Koska ripuli saattaa olla merkki gastrointestinaalisesta toksisuudesta potilaita, joilla esiintyy ripulia tulee valvoa huolellisesti, kunnes oireet ovat kadonneet kokonaan, koska nopea kliinisen tilan heikentyminen saattaa johtaa kuolemaan. Mikäli ripulia ja/tai stomatiittia ilmenee, on suositeltavaa alentaa 5-FU:n annosta, kunnes oireet ovat kokonaan kadonneet. Erityisesti iäkkäät potilaat, joilla on sairaudesta johtuva heikko fyysinen suorituskyky, ovat alttiina näille toksisille vaikutuksille. Tämän vuoksi näitä potilaita hoidettaessa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Vanhuksilla ja potilailla, jotka ovat läpikäyneet alustavan sädehoidon, on suositeltavaa aloittaa hoito alennetulla 5-fluorourasiiliannoksella.

Kalsiumfolinaattia ei saa sekoittaa samaan injektioon tai infuusioon 5-fluorourasiilin kanssa.

Kalsiumpitoisuuksia tulee seurata potilailla, jotka saavat yhdistettyä 5-fluorourasiili/kalsiumfolinaattihoitoa, ja kalsiumlisää tulee antaa, jos arvot ovat matalat.]>

Kalsiumfolinaatti/metotreksaatti

Yksityiskohtaisten tietojen osalta metotreksaatin toksisuuden vähentämiseksi viitataan metotreksaatin valmisteyhteenvedoon.

Kalsiumfolinaattia ei saa injektoida selkäydinnesteeseen. Selkäydinnesteeseen injektoidun metotreksaatin yliannostuksen jälkeisestä foliinihapon injektoinnista selkäydinnesteeseen on raportoitu kuolemantapaus.

Kalsiumfolinaatilla ei ole vaikutusta metotreksaatin ei-hematologiseen toksisuuteen, kuten nefrotoksisuuteen joka johtuu metotreksaatin ja/tai sen metaboliittien saostumisesta munuaisiin. Potilaille, joilla ilmenee myöhästynyt ensivaiheen metotreksaatin eliminoituminen, kehittyä todennäköisesti palautuva munuaisten vajaatoiminta sekä kaikki metotreksaattiin liittyvät toksiset reaktiot (katso metotreksaatin valmisteyhteenvedosta). Jo olemassa oleva tai metotreksaatin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta on mahdollisesti yhteydessä viivästyneeseen metotreksaatin poistumiseen ja voi lisätä tarvetta nostaa kalsiumfolinaatin annostusta tai pitkittää sen käyttöä.

Ylisuuria kalsiumfolinaattiannoksia tulee välttää sillä ne saattavat vaikuttaa metotreksaatin kasvaimenvastaiseen aktiviteettiin erityisesti keskushermoston kasvaimissa, joihin kalsiumfolinaatti akkumuloituu toistuvien annosten jälkeen.

Metotreksaattiin kohdistuva resistenssi solukalvon läpi tapahtuvan kuljetuksen vähentymisen takia merkitsee myös foliinihapposuojaukseen kohdistuvaa resistenssiä, koska aineet jakavat saman kuljetusmekanismiin.

Vahingossa tapahtunut foolihappoantagonistin, esimerkiksi metotreksaatin, yliannostus tulisi hoitaa lääketieteellisenä hätätapauksena. Kun aikaväli metotreksaatin ja kalsiumfolinaattisuojauksen antamisen välillä pitenee, vähenee kalsiumfolinaatin tehokkuus toksisuuden vastavaikuttajana.

Havaittaessa epänormaaleja laboratoriolöydöksiä tai toksisuutta kliinisesti tulisi aina huomioida mahdollisuus, että potilas käyttää muita lääkkeitä, jotka ovat interaktiivisia metotreksaatin kanssa (esimerkiksi lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa metotreksaatin eliminoitumiseen tai sen sitoutumiseen seerumin albumiiniin).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Annettaessa kalsiumfolinaattia yhdessä foolihappoantagonistien kanssa (esimerkiksi kotrimoksatsoli, pyrimetamiini) saattaa foolihappoantagonistin vaikutus heiketä tai kadota kokonaan.

Kalsiumfolinaatti saattaa heikentää epilepsialääkkeiden tehoa: fenobarbitaali, primidoni, fentyoniini ja suksnimiidit, sekä lisätä kohtausten esiintyvyyttä (entsyymiä indusoivan kouristuslääkkeen pitoisuuden voidaan todeta vähenevän plasmassa, koska maksametabolia lisääntyy, sillä folaatit ovat kofaktori) (katso myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Samanaikaisen kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin antamisen on todettu lisäävän 5-fluorourasiilin tehoa ja toksisuutta <[(katso kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8)]>.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ei ole tehty riittäviä ja kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Eläimillä tehtyjä virallisia reproduktiotoksisuustutkimuksia ei ole tehty kalsiumfolinaatilla. Ei ole viitteitä siitä, että kalsiumfolinaatilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauden aikana annettuna. Raskauden aikana metotreksaattia tulisi antaa vain tarkoin indikaatioin, jolloin lääkkeen hyödyt äidille arvioidaan suhteessa sikiöön kohdistuviin riskeihin. Mikäli metotreksaatti- tai muu folaattiantagonistihoito (katso kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvedot), toteutetaan raskaudesta huolimatta, ei ole olemassa mitään rajoituksia kalsiumfolinaatin käytölle toksisuuden tai muiden oireiden vaikutusten vähentämiseksi.

<[5-fluorourasiilin käyttö on yleensä kontraindisoitu raskauden ja imettämisen aikana; tämä pätee myös kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäytölle.]>

Katso myös metotreksaattia, muita folaattiantagonisteja <[ja 5-fluorourasiilia]> sisältävien tuotteiden valmisteyhteenvedot.

Imetys

Ei ole tietoa kalsiumfolinaatin erittymisestä äidinmaitoon. Kalsiumfolinaattia voidaan käyttää imettämisen aikana, mikäli se terapeuttisten indikaatioiden perusteella katsotaan tarpeelliseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole todisteita siitä, että kalsiumfolinaatilla olisi vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

<[*Molemmat terapeuttiset indikaatiot:*]>

Immuunijärjestelmän häiriöt

Erittäin harvinainen (<0,01 %): Allergiset reaktiot, käsittäen myös anafylaktiset reaktiot ja urtikarian.

Psykiatriset häiriöt

Harvinainen (0,01-0,1 %): Unettomuus, levottomuus sekä masennus suurten annosten jälkeen.

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt

Harvinainen (0,01-0,1 %): Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt suurten annosten jälkeen.

Hermojärjestelmän häiriöt

Harvinainen (0,01-0,1 %): Epileptisten kohtausten lisääntyminen (katso myös kohta 4.5 Yhteisvaikutukset)

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila

Epätavallinen (0,1-1 %): Kuumetta on havaittu, kun kalsiumfolinaattia on annettu injektio-oliuksena.

<[*Yhdistelmähoito 5-fluorourasiilin kanssa:*

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili on riippuvainen käytettävästä 5-fluorourasiilin annostuksesta johtuen lisääntyneistä toksisuuksista, jotka ovat 5-fluorourasiilin indusoimia:

Kuukausittain annettava hoito:

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt

Erittäin yleinen (>10 %): Oksentelu ja pahoinvointi.

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila

Erittäin yleinen (>10 %): (Vakava) limakalvotoksisuus.

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

Viikoittain annettava hoito:

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt

Erittäin yleinen (>10 %): Ripulia korkeampien toksisuuksien yhteydessä ja dehydraatiota, joka johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan.]>

4.9 Yliannostus

Raportoituja jälkitautitapauksia potilaista, jotka ovat saaneet huomattavasti suositeltua suurempia kalsiumfolinaattiannoksia ei ole. On kuitenkin mahdollista, että suuret määrät kalsiumfolinaattia saattavat mitätöidä foolihappoantagonistien kemoterapeuttisen vaikutuksen.

<[Mikäli yliannostus ilmenee 5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhteiskäytön yhteydessä, tulee 5-fluorourasiilin yliannostusohjeita noudattaa.]>

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät aineet; ATC-koodi: V03AF03.

Kalsiumfolinaatti on 5-formyyli-tetrahydroföoli-hapon kalsiumsuola. Se on föoli-hapon aktiivinen metaboliitti ja välttämätön koentsyymi nukleiinihapon synteesissä solumyrkkyterapiassa.

Kalsiumfolinaattia käytetään usein vähentämään fölaattiantagonistien, kuten metotreksaatin, toksisuutta ja vastavaikuttamaan niiden vaikutuksia. Kalsiumfolinaatti ja fölaattiantagonistit jakavat saman soluseinämän kuljettaja-aineen ja kilpailevat kuljetuksesta solun sisälle, stimuloiden fölaattiantagonistien virtausta. Se suojaa myös soluja fölaattiantagonistin vaikutuksilta täyttämällä fölaattivaraston. Kalsiumfolinaatti toimii esiredusoivana H4 fölaatin lähteenä; se voi näin ollen ohittaa fölaattiantagonistiesteet ja tarjota lähteen erilaisille föoli-hapon koentsyymimuodoille.

<[Kalsiumfolinaattia käytetään myös usein fluoropyridiinin (5-FU) biokemialliseen muokkaamiseen, sen solumyrkyllisen aktiviteetin lisäämiseksi. 5-FU ehkäisee tymidylaattisynteesin (TS), joka on olennainen pyrimidiinin biosynteesiin osallistuva entsyymi. Kalsiumfolinaatti lisää TS:n ehkäisyä lisäämällä solunsisäistä fölaattivarastoa, stabilisoimalla täten 5-FU-TS kompleksia ja lisäämällä aktiviteettia.]>

Lopuksi kalsiumfolinaattia voidaan antaa laskimonsisäisesti ehkäisemään ja hoitamaan fölaatin puutetta, silloin kun sitä ei voida ehkäistä tai korjata antamalla föoli-happoa oraalisesti. Näin voi olla esimerkiksi tapauksissa jossa ravinnonsaanti tapahtuu kokonaisuudessaan ohi ruoansulatuskanavan sekä vakavien imeytymishäiriöiden yhteydessä. Kalsiumfolinaatti on myös indikoitu föoli-hapon puutteesta johtuvan megaloblastisen anemian hoitoon silloin, kun suun kautta tapahtuva annostelu ei sovellu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun kalsiumfolinaattia annetaan vesiliuoksena lihakseen, sen systeeminen hyväksikäyttö on verrattavissa laskimonsisäiseen antamiseen. Seerumissa saavutettava huippupitoisuus (K_{maks}) on kuitenkin matalampi.

Aineenvaihdunta

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

Föliinihapon tärkein metaboliatuote on 5-metyyli-tetrahydroföoli-happo (5-metyyli-THF), jota muodostuu lähinnä maksassa ja suoliston limakalvoissa.

Jakaantuminen

Föliinihapon jakaantumistilavuutta ei tiedetä.

Emoaineen (D/L-5-formyyli-tetrahydroföoli-hapon, föliinihapon) huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 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 ± 112 mg.min/l 25 mg:n annoksella. Epäaktiivinen D-isomeeri esiintyy suurempina pitoisuuksina kuin L-5-formyyli-tetrahydrofölaatti.

Eliminaatio

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

Aktiivisten metaboliittien puoliintumisen kokonaisterminaaliaika on noin 6 tuntia (laskimoon ja lihakseen antamisen jälkeen).

Poistuminen

80-90 % virtsassa (5- ja 10-formyyli-tetrahydrofolaatit epäaktiivisina metaboliitteina), 5-8 % ulosteessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei ole preklinistä tietoa, jolla olisi merkitystä kliiniseen turvallisuuteen niiden tietojen lisäksi, jotka sisältyvät valmisteyhteenvedon muihin osiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteeseen käytettävä vesi.

(Täytetään kansallisesti)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopimattomuuksia on raportoitu injektoitavan kalsiumfolinaatin ja injektoitavien droperidoli-, fluorourasiili-, foskarneti- ja metotreksaattimuotojen välillä.

Droperidol

1. Droperidolia 1,25 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 5 mg/0,5 ml kanssa, välitön saostuminen sekoitettaessa suoraan ruiskuun viiden minuutin ajan 25 °C lämpötilassa, jota seuraa kahdeksan minuutin sentrifugointi.
2. Droperidolia 2,5 mg/0,5 ml yhdessä kalsiumfolinaatin 10 mg/0,5 ml kanssa, välitön saostuminen, kun lääkkeet injektointiin peräkkäin Y-kappaleeseen ilman että Y-kappaleen sivuvartta huuhdottiin injektioiden välillä.

Fluorourasiili

Kalsiumfolinaattia ei saa sekoittaa samaan infuusioon 5-fluorourasiilin kanssa, koska saostumaa saattaa muodostua. Fluorourasiilin 50 mg/ml yhdessä kalsiumfolinaatin 20 mg/ml kanssa, 5 % vesidekstroosiliuoksen kanssa tai ilman, on todettu olevan yhteensopimattomia sekoitettuina eri määrinä ja säilytettyinä 4 °C, 23 °C tai 32 °C polyvinyyliäiliöissä.

Foskarneetti

Foskarneetin 24 mg/ml yhdessä kalsiumfolinaatin 20 mg/ml kanssa on raportoitu muodostavan samean keltaisen liuoksen.

6.3 Kesto aika

(Täytetään kansallisesti)

6.4 Säilytys

Säilytä 2°C – 8°C (jääkaapissa).

Säilytä alle 25°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

(Täytetään kansallisesti)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

(Katso Annex I – Täytetään kansallisesti)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Käyttö-, käsittely ja hävittämisohjeet

Kalsiumfolinaatti tulee tarkistaa silmämääräisesti sekoittamisen jälkeen ja ennen antamista. Injektionesteen tulee olla kirkas ja kellertävä. Mikäli on havaittavissa sameutta tai hiukkasia, liuosta ei tule käyttää. Kalsiumfolinaattiliuos injektiota tai infuusiota varten on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön annos liuosta on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

(Katso Annex I – Täytetään kansallisesti)

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ