

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNING OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	<u>Innehavare av godkännande av försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>	<u>Innehåll/koncentration</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
Österrike	Wyeth Lederle Pharma GmbH Storchengasse 1 A-1150 Wien Austria	Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	3 mg/ml	10
		Leucovorin	10 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1
		Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1
		Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 25
		Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 25
Belgien	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, Calcium 1348 Louvain la Neuve Belgium	Ledervorin	3 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	3 mg/ml	6
		Ledervorin	50 mg/5 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 10
		Ledervorin	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 10

Tyskland	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Wyeth Pharma GmbH Wienburgstr. 207, D 48159 Munster	Pulver till				
		Leucovorin	30 mg	injektionsvätska, lösning	IV eller IM aska	1, 5, 10
		Leucovorin	3 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	Ampull	1, 5, 10, 50, 100
		Calciumfolinat	10 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	Ampull	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	Ampull	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	Ampull	1
		Calciumfolinat	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	Injektionsfl aska	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	500 mg/50 ml	Injektionsvätska, lösning	Injektionsfl aska	1, 2, 3, 5, 10
		Calciumfolinat	900 mg/90 ml	Injektionsvätska, lösning	Injektionsfl aska	1, 2, 3, 5, 10

Calciumfolinat	1000 mg/100 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 2, 3, 5, 10

Leucovorin	10 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	20 mg/2 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	30 mg/3 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	50 mg/5 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	200 mg/20 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	250 mg/25 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	500 mg/50 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	900 mg/90 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Leucovorin	1000 mg/100 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 5, 10
Grekland	Wyeth Hellas SA 126 Kyprou 1 25th erle	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1

EMEA/CPMP/3736/03
5/20

Martiou Str. 164 52 Athens Greece	Leucovorin/Lederle	200 mg/20 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1
	Leucovorin/Lederle	30 mg	Powder for solution for injection	IV, IM	Injektionsflaska	30 mg	1
Ireland	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO13 0AS United Kingdom	350 mg/35 ml	Injektionsvätska, lösning Pulver till injektionsvätska, lösning Pulver till injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1
	Lederfolin	350 mg	Pulver till injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	350 mg	1
	Lederfolin	15 mg	Pulver till injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	15 mg	1
	Lederfolin	30 mg	Pulver till injektionsvätska, lösning	IV, IM	Injektionsflaska	30 mg	1
	Lederfolin	3 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	IV, IM	Ampull	3 mg/ml	10
Luxembourg	AHP Pharma S.A., Rue du Bosquet 15, Calcium 1348 Louvain la Neuve Belgium	3 mg/1 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	3 mg/ml	6
	Ledervorin Calcium	50 mg/5 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1, 10
	Ledervorin Calcium	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsflaska	10 mg/ml	1

	Ledervorin Calcium	500 mg/50 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
Portugal	Lederfoline	5 mg/2 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Ampull	1
	Teofarma s.r.l. Head Office : via F.lli Cervi 8 I-27010 Valle Salimbene (PV) Italy					
	Lederfoline	50 mg/5 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Lederfoline	100 mg/10 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Lederfoline	200 mg/20 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Lederfoline	300 mg/30 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Lederfoline	350 mg/35 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
	Lederfoline	500 mg/50 ml	Injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Injektionsfl aska	1
Spanien	Wyeth Farma S.A. Ctra. Burgos, km 23 Devio Algete, km 1 28700 S. Sebastian de los Reyes Madrid, Spain	50 mg	Pulver till injektionsvätska, lösning	IV eller IM	Pulver: 50 mg injektionsfl aska Vatten för r: 5 ml injektionsv ätskor: Ampull	1
	Lederfolin	350 mg	Pulver till injektionsvätska, lösning	IV	Injektionsfl aska	1

	Lederfolin	3 mg/ 1 ml	Injektionsvätska, IM lösning	Ampull	3 mg/1 ml	6
Storbritannien	Cyanamid of Great Britain LTD Fareham Road Gosport Hampshire PO3 0AS United Kingdom	Lederfolin	350 mg/35 ml	Injektionsfl aska	10 mg/ml	1
			Pulver till injektionsvätska, lösning Pulver till injektionsvätska, lösning	Injektionsfl aska	350 mg	1
	Calcium Leucovorin	Lederfolin	15 mg	Injektionsfl aska	15 mg	1
			Pulver till injektionsvätska, lösning	Injektionsfl aska	30 mg	1
	Calcium Leucovorin	Lederfolin	3 mg/1 ml	Ampull	3 mg/ml	10
			Injektionsvätska, lösning			

BILAGA II

EMEA:SVETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LEDERFOLIN (med synonymer – se bilaga I)

Kalciumfolinat är kalciumsaltet av 5-formyl-tetrahydrofolsyra. Det är en aktiv metabolit av folsyra och ett essentiellt koenzym för syntesen av nukleinsyra vid viss cytotoxisk behandling. Det är ett 50 år gammalt läkemedel som främst används under överinseende av medicinska onkologer.

Frankrike hänsköt Lederfolin med synonymer till EMEA eftersom de nationellt godkända produktresuméerna skilde sig åt, i synnerhet deras avdelningar om indikationer, dosering och kontraindikationer.

På grundval av skälen till hänskjutandet behandlade CPMP frågan om harmonisering av produktresuméerna, i synnerhet de terapeutiska indikationerna, doseringen och kontraindikationerna.

Följande kvalitets-, effekt- och säkerhetsfrågor togs upp:

- Kvalitetsfrågor

CPMP ansåg inte att det fanns några väsentliga kvalitetsfrågor att diskutera. De farmaceutiska uppgifterna i produktresumén harmoniserades med undantag av de avdelningar som måste införas nationellt av medlemsstaterna när de genomför den harmoniserade produktresumén.

- Effektfrågor

Användningen av kalciumfolinat vid behandling med metotrexat och i kombination med 5-FU (särskilt vid kolorektalcancer) anses vara väletablerad även om det finns flera olika doseringar, särskilt i det sistnämnda fallet. Kalciumfolinat är också ett vedertaget motgift mot folsyraantagonisterna trimetrexat, trimetoprim och pyrimetamin. Dessutom kan kalciumfolinat ges intravenöst för att förebygga och behandla folatbrist där sådan brist inte kan förebyggas eller avhjälpas genom peroral tillförsel av folsyra.

- Säkerhetsfrågor

Kontraindikationen vid pernicios anemi eller annan anemi orsakad av brist på vitamin B₁₂ bekräftades. Avdelningen om graviditet och amning reviderades med hänsyn tagen till att rekommendationen främst beror på användningen parallellt med cytotoxisk behandling. Inga andra specifika säkerhetsfrågor togs upp, men ordalydelsen i avdelningarna om kontraindikationer, varningar och försiktighetsmått, interaktioner, graviditet och amning samt biverkningar förtydligades och anpassades efter riktlinjedokumentet om produktresuméer.

Nytta-risköverbväganden

Det har under 50 års tid gjorts erfarenheter när det gäller den kliniska användningen av och säkerheten för kalciumfolinat. På grundval av den dokumentation som redovisats av innehavarna av godkännande för försäljning och sin egen vetenskapliga diskussion fann CPMP att nytta-riskförhållandet för kalciumfolinat (injektionslösning och pulver till injektionslösning) är gynnsamt för de överenskomna och harmoniserade indikationerna.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN (PRODUKTRESUMÉERNA)

CPMP förordar ändring av de godkännanden för försäljning avseende Lederfolin med synonymer (se bilaga I) för vilka produktresumén återfinns i bilaga III, med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer.
- Den produktresumé som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i CPMP.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

**ANMÄRKNING: DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN
BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE
UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE
NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN.**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Lederfolin och associerade namn> <styrka> <läkemedelsform>

(Se Annex 1- bestäms nationellt)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<Varje injektionsflaska med <X ml> injektionslösning innehåller <Y mg/ml> folinsyra i form av kalciumfolinat.

<Varje injektionsflaska med pulver innehåller <X mg> folinsyra i form av kalciumfolinat. Efter rekonstituering är koncentrationen <Ymg/ml>.>

(Se Annex 1- bestäms nationellt)

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

<Injektionsvätska, lösning>

<Pulver till injektionsvätska, lösning>

(Se Annex 1- bestäms nationellt)

4. KLINISKA UPPGIFTER

(Avsnitten markerade med [...] gäller inte för styrkorna 3 mg/1ml och 5 mg/2ml).

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 administrationssätt

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 kroppsytan, och bör övervägas vid doser på 100-500 mg/m² kroppsytan.

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 kalciumfolatinfusionen.

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

- Känd överkänslighet mot kalciumfolinat eller mot något hjälpämne.
- 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 4.6. ”Graviditet och amning” samt produkresuméer för metotrexat- [och 5-fluorouracil-] innehållande läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Kalciumfolinat skall endast ges som intramuskulär eller intravenös injektion och får inte administreras intratekalt. Dödsfall har rapporterats då folinsyra 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 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 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 får 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).

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 anti-epileptika: 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).

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 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

[Båda indikationerna:]

Rubbningar i immunsystemet

Mycket sällsynt (<0,01%): allergiska reaktioner, inklusive anafylaktoida reaktioner och urtikaria.

Psykiska sjukdomar

Sällsynt (0,01-0,1%) insomni, agitation och depression efter höga doser.

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Sällsynt (0,01-0,1%), gastrointestinala störningar efter höga doser

Sjukdomar i nervsystemet

Sällsynt (0,01-0,1%): ökad anfallsfrekvens hos epileptiker (se även 4.5)

Allmänna symtom/fynd vid administrationsstället

Mindre vanlig (0,1-1%): 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.

Månadsvis behandling:

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Mycket vanlig (>10%): kräkningar och illamående

Allmänna symtom/fynd vid administrationsstället

Mycket vanlig (>10%): (allvarlig) mukosal toxicitet

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

Veckovis behandling:

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Mycket vanlig (>10%): diarré med högre grad av toxicitet och dehydrering, resulterande i sjukhusinläggning och även död.]

4.9 Överdoser

Inga följdillstånd har rapporterats hos patienter som har fått signifikant mer kalciumfolinat än den rekommenderade doseringen. Överdoser 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: V03A F03.

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.

[Kalciumfolinat används också frekvent vid biokemisk modulering av fluoropyridin (5-FU) för att förstärka dess cytotoxiska aktivitet. 5-FU hämmar tymidylsyntas (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 uppgifter

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

(Bestäms nationellt)

6.2 Blandbarhet

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

(Bestäms nationellt)

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2 °C – 8 °C (i kylskåp)

Förvaras vid högst 25 °C

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

(Bestäms nationellt)

6.5 Förpackningstyp och innehåll

(Se Annex 1-bestäms nationellt)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

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 skall destrueras enligt lokalt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

(se Annex 1 – bestäms nationellt)

- 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
- 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**