

1. LEGEMIDLETS NAVN

Calciumfolinate Teva 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder kalsiumfolinat tilsvarende 15 mg folinsyre

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antidot etter høydose metotreksat. I kombinasjon med fluorouracil til behandling av colorektalcancer i avansert stadium.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Avhengig av metotreksatdose. Første dose gis normalt 24 timer etter påbegynt metotreksatbehandling. Vanlig dosering er 15 mg hver 6. time gitt 10 ganger. De første dosene gis vanligvis langsomt i.v., senere kan peroral dosering gis. Serumnivået av metotreksat bør følges, spesielt ved mistanke om forsinket eliminasjon. Dersom serumnivået av metotreksat 24 timer etter tilførselen overstiger $2 \times 10^{-5} \text{M}$ eller om den etter 48 timer overstiger $2 \times 10^{-6} \text{M}$, skal dosen kalsiumfolinat økes og gis som langsom i.v. infusjon. Om serumkonsentrasjonen av metotreksat etter 72 timer overstiger $2 \times 10^{-7} \text{M}$, skal ytterligere 4 doser kalsiumfolinat à 15 mg gis hver 6. time, enten peroralt, i.m. eller i.v. Kalsiumfolinat bør gis til metotreksatkonsentrasjonen er lavere enn $5 \times 10^{-8} \text{M}$.

Ved overdosering av metotreksat bør kalsiumfolinat tilføres parenteralt, og dosen bør være like stor som den tilførte metotreksatdosen. Behandlingen bør starte innen 1 time etter forgiftningen.

Ved behandling med kalsiumfolinat/5-fluorouracil: Kalsiumfolinat gis i en dose av 200 mg per m^2 kroppsflate som langsom intravenøs injeksjon i minst 3 minutter fulgt av 5-fluorouracil 370 mg per m^2 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 om pasienten har kommet seg fra foregående behandlings toksiske effekter. Dosen av 5-fluorouracil bør justeres i forhold til hvordan pasienten tolererte den foregående behandlingen.

Kalsiumfolinat-dosen behøver ikke justeres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor kalsiumfolinat eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Pernisiøs anemi eller andre anemier som skyldes vitamin B₁₂-mangel

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kan maskere pernisiøs anemi og andre megaloblastiske anemier som skyldes vitamin B₁₂-mangel. Behandlingen med kalsiumfolinat/5-fluorouracil bør ikke initieres eller gis til pasienter med symptom på gastrointestinal toksisitet. Pasienter som behandles med kalsiumfolinat/5-fluorouracil bør få kontrollert blodstatus før hver behandling. Pasienter med diaré må følges nøye opp til diaréen er opphørt. Eldre og svake pasienter løper en større risiko for å utvikle gastrointestinal toksisitet.

Behandling med høydose metotreksat i kombinasjon med kalsiumfolinat som antidot, skal bare gis av spesialister med bred kjemoterapierfaring.

Legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kalsiumfolinat bør ikke gis sammen med folsyreantagonister (f.eks. sulfonamider (som sulfadiazin og sulfametoksazol), trimetoprim og pyrimetamin) ettersom effekten av folsyreantagonistene da enten reduseres eller fullstendig nøytraliseres.

Kalsiumfolinat kan redusere effekten av antiepileptika: fenobarbital, primidon, fenytoin og suksinimider, og kan øke anfallsfrekvensen (en nedsatt plasmakonsentrasjon av enzyminduserende antikonvulsiva kan observeres fordi den hepatiske metabolismen øker siden folat er en av kofaktorene) (se også pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig behandling med kalsiumfolinat og 5-fluorouracil har vært vist å øke effekten og toksisiteten av 5-fluorouracil (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige og velkontrollerte kliniske studier utført på gravide eller ammende kvinner. Det er ikke utført formelle reproduksjonstoksiske studier på dyr med kalsiumfolinat. Det er ingen indikasjon på at folsyre induserer skadelige effekter hvis det gis under svangerskapet. Under graviditet skal metotreksat kun gis hvis absolutt nødvendig, og hvis fordelene av behandlingen av moren oppveier den mulige skaden på fosteret. Gjennomføres behandling med metotreksat eller andre folatantagonister til tross for graviditet og amming, er det ingen begrensninger i bruken av kalsiumfolinat for å redusere toksisitet eller motvirke effektene.

Bruk av 5-fluorouracil er vanligvis kontraindisert under graviditet og amming; dette gjelder også for kombinasjonen kalsiumfolinat og 5-fluorouracil.

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

Amming

Det er ukjent om kalsiumfolinat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Kalsiumfolinat kan brukes under amming hvis det anses nødvendig på grunn av den terapeutiske indikasjonen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger forbundet med kalsiumfolinat, er angitt nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvenser 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 $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: allergiske reaksjoner inkludert anafylaktoide/anafylaktiske reaksjoner og urtikaria.

Psykiatriske lidelser

Sjeldne: insomnia, agitasjon og depresjon etter høye doser.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: gastrointestinale sykdommer etter høye doser.

Nevrologiske sykdommer

Sjeldne: økt anfallsfrekvens hos epileptikere (se også pkt. 4.5).

Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil:

Generelt er sikkerhetsprofilen avhengig av det anvendte regimet for 5-fluorouracil på grunn av økning i 5-fluorouracil-indusert toksisitet:

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: Hyperammonemi

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært vanlige: benmargssvikt, inkludert dødelige tilfeller

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: mukositt, inkludert stomatitt og cheilit. Dødsfall har forekommet som følge av mukositt.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: palmar-plantar erytrodysestesi

Månedlige regimer:

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: oppkast og kvalme

Ingen økning av annen 5-fluorouracil-indusert toksisitet (f.eks. nevrotoksitet).

Ukentlige regimer:

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: diaré med høyere grad av toksisitet og dehydrering, som resulterer i sykehusinnleggelse for behandling, og til og med død.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger 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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporter på sekvele hos pasienter som har fått signifikant større doser kalsiumfolinat enn anbefalt. For store doser kalsiumfolinat kan likevel nøytralisere den kjemoterapeutiske effekten av folsyreantagonister.

Forekommer overdoser av kombinasjonen 5-fluorouracil og kalsiumfolinat skal instruksjonen for overdosering ved 5-fluorouracil følges.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidot, folsyrederivat. ATC-kode: V03A F03

Virkningsmekanisme/farmakodynamiske effekter:

Kalsiumfolinat er et salt av folininsyre. Folininsyre består av en blanding av diastereoisomerene av 5-formyltetrahydrofolsyre. Substansen opphever virkningen av folsyreantagonister som metotreksat, trimetoprim og pyrimetamin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon:

Distribueres til alle vev, med høyest konsentrasjon i cerebrospinalvæsken.

Biotransformasjon:

Kalsiumfolinat metaboliseres i tarmmucosa til 5-metyltetrahydrofolat som er den aktive metabolitten.

Eliminasjon:

Utskilles i urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktose 88 mg, potetstivelse, povidon, magnesiumstearat, silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Boks: 5 år

Blisterpakning: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks à 10 stk.

Blisterpakning à 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB, Helsingborg, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6922

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. april 1984

Dato for siste fornyelse: 02. april 2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.10.2020