

Calciumfolinat Fresenius Kabi 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

11.8.2014, Versio 0

RI SKI ENHALLI NTASUUNNI TELMAN JULKI NEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Foolihapon estäjien toksisuus

Pienten metotreksaattiannosten (metotreksaatti on foolihapon estäjä) merkittävät haitat eivät ole yleisiä, mutta haittavaikutukset rajoittavat niiden käyttöä joillakin potilailla ja johtavat hoidon keskeytyksiin ja lopettamiseen. Toksisuus on merkittävin metotreksaatin käyttöä rajoittava tekijä. 30–90 %:lle potilaista ilmaantuu haittavaikutuksena pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, suutulehduksia, ripulia, ruoansulatuselimistön haittoja, mahalaukun ja pohjukaissuolen rappeumaa, päänsärkyä, uupumusta, ihottumaa, sairaudentunnetta, hiustenlähtöä, veriarvojen poikkeavuuksia (anemiaa, sytopenioita, makrosytoosia), maksahaittoja, flunssan kaltaisia oireita, vapinaa, näkökyvyn menetyksiä/toksista näköhermosairautta ja keuhkoihin kohdistuvia haittavaikutuksia. Maksan haittavaikutukset saattavat olla yleisimpiä psoriaasipotilaiden metotreksaattihoitoa rajoittavia vaikutuksia. Metotreksaatista aiheutuvien maksan haittavaikutusten tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta niiden oletetaan johtuvan metotreksaatin kertymisestä maksasoluihin. Suuri kumulatiivinen metotreksaattialtistus voi altistaa sidekudoksen muodostumiselle maksaan, joten lääkärin on syytä harkita koepalan ottamista maksasta säännöllisin väliajoin. Edellä mainitut haittavaikutukset liittyvät folaatin puutokseen.

Metotreksaattihoidosta aiheutuva katastrofaalinen pansytopenia esiintyy useimmiten folaatin puutoksen yhteydessä. Potilaat suositellaan toisinaan seulomaan plasman pienten folaattipitoisuuksien toteamiseksi ennen metotreksaattihoidon aloittamista, koska metotreksaattihoidon aloittaminen potilaalle, jolla on folaatin puutos, altistaa potilaan metotreksaatin haitoille. Tämä on osoitettu nivelreumapotilailla tehdyissä metotreksaattitutkimuksissa sekä pään ja kaulan alueen kasvainten hoitoon käytettävien solunsalpaaja-annosten yhteydessä. Marginaaliset folaattipitoisuudet ovat siksi psoriaasia, astmaa tai lukuisia muita sairauksia sairastavien potilaiden metotreksaattihoidon vasta-aihe.

Vaikka potilaan folaattipitoisuudet olisivat riittävät, hänelle saattaa kehittyä folaatin puutos, sillä pitkäaikainen metotreksaattihoito huonontaa potilaan folaattitilannetta. Pieniannoksista metotreksaattihoitoa pitkään käyttäville nivelreuma- tai psoriaasipotilaille kehittyä plasman folaattipuutos. Myös hoitamaton psoriaasia sairastavilla potilailla voi olla folaattipuutoksen oireita. Vaikea-asteiseen psoriaasiin liittyy folaattivarastojen niukkuutta, mikä saattaa johtua folaatin vähentyneestä imeytymisestä suolistossa ja/tai ihon lisääntyneestä folaatin kulutuksesta, koska epidermiksen solut uusiutuvat nopeasti. Solujen hilseilyn yhteydessä tapahtuva folaattihukka on erittäin suurta, mikä saattaa selittää pienentyneet folaattipitoisuudet. Nivelreuman ja muiden sairauksien hoitoon käytetyn pieniannoksisen metotreksaatin yhteydessä havaitut plasman pienet folaattipitoisuudet johtuvat todennäköisesti tämän vitamiinin vähentyneestä imeytymisestä suolistossa.

Kalsiumfolinaatti on täysin pelkistetty foliinihapon stabiili koentsyymi 3, jota käytetään suurina annoksina akuuttiin metotreksaattitoksisuuteen liittyvien vakavien tapahtumien kumoamiseen. Folaattilisiä kumoaa tällaiset tapahtumat, minkä vuoksi sitä on tutkittu pieniannoksista metotreksaattihoitoa saavilla potilailla. Kalsiumfolinaatti on solujen kasvun ja aineenvaihdunnan kannalta välttämätön. Tämä B-vitamiini toimii hiilen luovuttajana, joten se edistää tymidylaatin ja puriinin synteesiä sekä homokysteiinin remetylaatiota metioniiniksi. Kalsiumfolinaattia on käytetty potilaiden folaattipuutoksen korjaamiseen sekä metotreksaattihoitoon liittyvän toksisuuden vastavaikuttajana.¹ (Liite 12)

VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Kalsiumfolinaatin kliinisestä käytöstä ja turvallisuudesta on yli 50 vuoden kokemus.

Kalsiumfolinaatin käytön metotreksaattihoidon yhteydessä ja yhdistelmänä 5-fluorourasiilin kanssa (etenkin paksusuolen ja peräsuolen syövän yhteydessä) katsotaan olevan hyvin vakiintunutta, vaikkakin annostus vaihtelee etenkin yhdistelmäkäytössä 5-fluorourasiilin kanssa. Kalsiumfolinaattia pidetään myös muiden foolihapon estäjien (trimetreksaatin, trimetopriimin ja pyrimetamiinin) vasta-aineena. Jos folaattipuutosta ei saada estetyksi eikä korjatuksi suun kautta otettavalla foolihapolla, folaattipuutosta voidaan hoitaa ja estää antamalla kalsiumfolinaattia laskimoon.² (Liite 12)

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmää ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa lapsilla. Kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu eikä tätä yhdistelmähoitoa siksi suositella tälle ikäryhmälle.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Tärkeät tunnistetut riskit		
Yliherkkyys	Joillakin potilailla voi esiintyä allergista yliherkkyttä kalsiumfolinaatille.	Ehkäistävissä tarkkailemalla varhaisvaiheen oireita. Kerro lääkärille heti, jos huomaat allergisen reaktion tai yliherkkyden oireita. Älä käytä kalsiumfolinaattia, jos olet allerginen kalsiumfolinaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineosalle.
Pernisioosin anemian tai muiden B12-vitamiinin puutoksesta johtuvien anemioiden peittyminen	Kalsiumfolinaattihoito saattaa peittää pernisioiden anemian ja muut B12-vitamiinin puutoksesta aiheutuvat megaloblastiset anemiat. Kalsiumfolinaattia ei siksi saa käyttää tällaisissa tilanteissa.	Keskustele tällaisesta hoidosta lääkärin kanssa ennen kuin saat kalsiumfolinaattia.
Intratekaaliseen antoon liittyvä kuoleman riski	Kalsiumfolinaatti annetaan parenteraalisesti injektiona lihakseen tai injektiona tai infuusiona laskimoon. Intratekaalisen metotreksaattiyliannoksen jälkeen intratekaalisesti annetusta kalsiumfolinaatista aiheutunut kuolema on raportoitu.	Kalsiumfolinaattia saa antaa ainoastaan injektiona lihakseen tai injektiona tai infuusiona laskimoon. Sitä ei saa antaa intratekaalisesti.
Sytotoksisista lääkevalmisteista	Kalsiumfolinaattia ei suositella	Keskustele tällaisesta hoidosta

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
aiheutuneen makrosytoosin hoito	sytotoksisista lääkevalmisteista, kuten hydroksikarbamidista, sytarabiinista, merkaptopuriinista ja tioguaaniinista, aiheutuneen makrosytoosin hoitoon.	lääkärin kanssa ennen kuin saat kalsiumfolinaattia.
Pieni kalsiumpitoisuus	5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhdistelmällä hoitoa saavien potilaiden kalsiumpitoisuuksia pitää seurata, ja jos kalsiumpitoisuudet ovat pienet, heille pitää antaa kalsiumlisää.	Ehkäistävässä tarkkailemalla varhaisvaiheen oireita. Keskustele tällaisesta hoidosta lääkärin kanssa ennen kuin saat kalsiumfolinaattia. Lääkäri seuraa elimistön kalsiumpitoisuuksia ottamalla kokeita, ja jos pitoisuudet ovat pienet, saatat saada kalsiumlisää.
Kalsiumfolinaatin samanaikainen käyttö seuraavien lääkkeiden kanssa saattaa heikentää niiden hoitovaikutusta: - fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni ja suksimidiinit.	Epilepsialääkkeiden pitoisuuden pieneneminen plasmassa ja hoitovaikutuksen heikentyminen johtaa epilepsiakohtausten lisääntymiseen.	Keskustele tällaisesta hoidosta lääkärin kanssa ennen kuin saat kalsiumfolinaattia. Epilepsialääkkeiden pitoisuuksia plasmassa pitää seurata, ja annosta suositellaan muuttamaan kalsiumfolinaatin käytön aikana tai sen käytön lopettamisen jälkeen.
Kalsiumfolinaatin ja 5-fluorourasiilin samanaikainen käyttö johtaa tehon voimistumiseen ja 5-fluorourasiilin toksisuuden lisääntymiseen	Kalsiumfolinaatti lisää 5-fluorourasiilin toksisuusriskiä etenkin iäkkäillä ja huonokuntoisilla potilailla. Toksisuus ilmenee useimmiten leukopeniana, limakalvotulehduksina, suutulehduksina ja/tai ripulina, jotka voivat rajoittaa käytettävää annostusta.	Ehkäistävässä tarkkailemalla varhaisvaiheen oireita. 5-fluorourasiilin ja kalsiumfolinaatin yhdistelmähoitoa ei saa aloittaa eikä jatkaa, etenkään jos iäkkäällä tai huonokuntoisella potilaalla on maha-suolikanavan haittojen oireita. Jos potilaalla on ripulia, häntä on seurattava tarkoin oireiden häviämiseen saakka, koska kliinisen tilan nopea huononeminen voi johtaa kuolemaan. Lääkäri saattaa suositella 5-fluorourasiiliannoksen muuttamista tai keskeyttää hoidon potilaan kunnon, kliinisen

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		vasteen ja käytettävää annosta rajoittavan toksisuuden mukaan. Kalsiumfolinaattiannosta ei tarvitse pienentää.
Kalsiumfolinaatin samanaikainen käyttö seuraavien lääkevalmisteiden kanssa saattaa heikentää niiden tehoa: - kotrimoksatsoli, pyrimetamiini	Foolihapon estäjien (esim. kotrimoksatsolin, pyrimetamiinin) solunsalpausvaikutus saattaa heikentyä tai kumoutua kokonaan.	Keskustele tällaisesta hoidosta lääkärin kanssa ennen kuin saat kalsiumfolinaattia.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Suurten kalsiumfolinaattiannosten aiheuttama metotreksaatin kasvainta pienentävän vaikutuksen heikkeneminen	Erittäin suuria kalsiumfolinaattiannoksia pitää välttää, koska ne saattavat heikentää metotreksaatin kasvaimia pienentävää vaikutusta, mikä koskee etenkin keskushermoston kasvaimia, koska toistuvina jaksoina annettu kalsiumfolinaatti kertyy niihin.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Vähäiset tiedot imettävistä naisista	Ei tiedetä, erittyykö kalsiumfolinaatti ihmisen rintamaitoon. Kalsiumfolinaattia voidaan käyttää imetyksen aikana, jos se katsotaan käyttöaiheen perusteella välttämättömäksi.
Vähäiset tiedot raskaana olevista naisista	Kalsiumfolinaattia ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa raskaana olevilla naisilla. Kalsiumfolinaatin turvallisuutta ja tehoa raskaana oleville naisille ei ole varmistettu eikä valmistetta siksi suositella tälle potilasryhmälle.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Calciumfolinat Fresenius Kabi 10 mg/ml injektio-/infuusionesteen, liuoksen, valmisteyhteenveto ja pakkausseloste sisältävät tietoa tavanomaisista riskien minimointitoimista.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.

