

Calciumfolinat Fresenius Kabi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

11.8.2014, Version 0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Folsyraantagonisters toxicitet

Trots att är förekomsten av betydande biverkningar är låg vid små doser av metotrexat (metotrexat är en folsyraantagonist), kan användningen begränsas av biverkningarna hos vissa patienter och leda till att behandlingen avbryts eller avslutas. Toxicitet är den största begränsande faktorn vid användning av metotrexat. 30–90 % av patienterna utvecklar biverkningar såsom illamående, aptitlöshet, inflammation i munnen, diarré, skador i magtarmkanalen, atrofi av magsäck eller tolvfingertarm, huvudvärk, utmattning, hudutslag, sjukdomskänsla, håravfall, avvikelser i blodvärden (anemi, cytopeni, makrocytos), leverskador, influensaliknande symtom, darrningar, förlust av synen/toxisk synnervskada och biverkningar på lungorna. Biverkningarna på levern kan vara de vanligaste begränsningarna för metotrexatbehandling hos psoriasispatienter och trots att den exakta mekanismen är oklar, tror man att biverkningarna på levern kan orsakas av ansamlingar av metotrexat i levercellerna. Eftersom en hög kumulativ exponering för metotrexat kan orsaka att fibrös vävnad bildas i levern, bör läkaren överväga att ta biopsier från levern med jämna mellanrum. Ovan nämnda biverkningar är förknippade med folatbrist.

De flesta fall av katastrofal pancytopeni under metotrexatbehandling förekommer vanligen i samband med folatbrist. Innan metotrexatbehandlingen inleds rekommenderas att patienten genomgår en undersökning (screening) för att upptäcka låga folatnivåer i plasma, eftersom patienter som har folatbrist är mer utsatta för biverkningar förknippade med metotrexat. Detta har påvisats i studier över användning av metotrexat på patienter med ledgångsreumatism samt vid kemoterapi för tumörer på området runt huvudet och halsen. Marginella folatnivåer är därför kontraindicerade för patienter med psoriasis, astma och många andra sjukdomar.

Folatbrist kan uppstå även om patientens folatnivåer är tillräckliga, därför att en långvarig behandling med metotrexat försämrar patientens folatstatus. Folatbrist i plasma kan utvecklas hos patienter som har långvarig lågdosbehandling med metotrexat för ledgångsreumatism eller psoriasis. Patienter med obehandlad psoriasis kan också uppvisa symtom på folatbrist. Svår psoriasis är förknippad med knappa folatreserver, vilket kan bero på en minskad absorption av folat i tarmen och/eller ett ökat folatbehov på huden, eftersom hudens epidermisceller förnyas sig snabbt. Förlusten av folat är stor vid fjällning av huden, vilket kan förklara de minskade folathalterna. De låga folatkoncentrationerna i plasma som observerats vid behandling av ledgångsreumatism och andra sjukdomar med metotrexat i låga doser, beror förmodligen på minskad absorption av detta vitamin i tarmen.

Kalciumfolinat är ett fullständigt reducerat stabilt koenzym 3 av folinsyra, som används i stora doser för att behandla allvarliga symtom förknippade med metotrexatotoxicitet. Folattillägg upphäver dessa händelser, vilket är orsaken till att det har studerats hos patienter som får lågdosbehandling med metotrexat. Kalciumfolinat är nödvändigt för cellernas tillväxt och ämnesomsättning. Detta B-vitamin verkar som koldonator, varmed det främjar tymidylat- och purinsyntesen samt remetyleringen av homocystein till metionin. Kalciumfolinat har använts för att behandla folatbrist och som antagonist mot metotrexatotoxicitet i samband med behandling med metotrexat.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Erfarenheter gällande klinisk användning och säkerhet vid behandling med kalciumfolinat har samlats in i över 50 år.

Användning av kalciumfolinat med behandling med metotrexat och i kombination med 5-fluorouracil (särskilt vid tjocktarms- och ändtarmscancer) anses vara mycket väletablerat, trots att dosen varierar, särskilt vid kombinationsbehandling med 5-fluorouracil. Kalciumfolinat är också erkänt som antidot mot andra folsyrahämmare (trimetrexat, trimetoprim och pyrimetamin). Om man inte lyckas stoppa eller korrigera folatbrist med folsyra via munnen, kan folatbristen behandlas och förebyggas genom att ge kalciumfolinat intravenöst.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Kliniska studier över kombinationen av kalciumfolinat och 5-fluorouracil har inte utförts på barn. Effekt och säkerhet av kombinationsbehandlingen med kalciumfolinat och 5-fluorouracil hos barn har inte etablerats och kombinationsbehandlingen rekommenderas således inte för denna åldersgrupp.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Överkänslighet	Hos vissa patienter kan allergisk överkänslighet mot kalciumfolinat uppstå.	Ja, genom att upptäcka tidiga symtom. Tala genast om för läkaren om du upptäcker symtom på allergisk reaktion eller överkänslighet. Använd inte kalciumfolinat om du är allergisk mot kalciumfolinat eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel.
Maskering av pernicios anemi eller andra anemier orsakade av B12-vitamin brist	Behandling med kalciumfolinat kan maskera pernicios anemi och andra megaloblastiska anemier orsakade av B12-vitaminbrist. Kalciumfolinat ska inte användas vid dessa sjukdomar.	Rådgör med din läkare om behandlingarna innan du får kalciumfolinat.
Risk för dödsfall vid intratekal administration	Kalciumfolinat ges parenteralt, som injektion i en muskel eller som intravenös injektion eller infusion. Dödsfall har rapporterats när kalciumfolinat har administrerats intratekalt efter intratekal metotrexatöverdos.	Kalciumfolinat får endast ges som injektion i en muskel eller som intravenös injektion eller infusion. Det ska inte ges intratekalt.
Behandling av makrocytos orsakad av cytotoxiska läkemedel.	Kalciumfolinat rekommenderas inte för behandling av makrocytos som är orsakad av cytotoxisiska läkemedel, såsom hydroxikarbamid, cytarabin, mekaptopurin, tioguanin.	Rådgör med din läkare om behandlingen innan du får kalciumfolinat.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Låga kalciumnivåer	Kalciumnivåerna hos patienter som får kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat, ska observeras och kalciumtillägg ges om kalciumnivåerna är låga.	Ja, genom att observera tidiga symtom. Rådgör med läkaren om behandlingen innan du får kalciumfolinat. Läkaren följer med dina kalciumnivåer i kroppen med hjälp av blodtest och om koncentrationen är låg, är det möjligt att du får kalciumtillägg.
Samtidig användning av kalciumfolinat med nedan nämnda läkemedel kan försvaga läkemedlets behandlingseffekt: - fenobarbital, fenytoin, primidon ja suximidiin.	Då koncentrationen av epilepsiläkemedel i plasma sjunker och den antiepileptiska behandlingseffekten försvagas kan en ökning av epilepsiattnacker förekomma.	Diskutera med din läkare om behandlingen innan du får kalciumfolinat. Koncentrationen av epilepsiläkemedel i plasma bör observeras under behandlingen med kalciumfolinat och det rekommenderas att den antiepileptiska dosen justeras under behandlingens gång eller efter att behandlingen avslutats.
Samtidig användning av kalciumfolinat och 5-fluorouracil kan öka effekten och toxiciteten av 5-fluorouracil.	Kalciumfolinat ökar toxiciteten av 5-fluorouracil särskilt hos äldre och svaga personer. Toxiciteten visar sig vanligen som leukopeni, munslemhinneinflammationer, muninfektioner och/eller diarré, som kan vara dosbegränsande.	Ja, genom observation av tidiga symtom. Kombinationsbehandling med 5-fluorouracil och kalciumfolinat ska varken startas eller upprätthållas, särskilt hos äldre eller svaga personer med symtom på biverkningar från magtarmkanalen. Om patienten har diarré, ska patienten observeras noga tills symtomen försvinner, eftersom en snabb försämring av tillståndet kan leda till döden. Läkaren kan rekommendera justering av doseringen för 5-fluorouracil och ett behandlingsfritt intervall kan övervägas beroende på patientens tillstånd, kliniska svar och dosbegränsande toxicitet. Kalciumfolinatdosen behöver inte minskas.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Samtidig användning av kalciumfolinat och ett av nedan angivna läkemedel kan försvaga deras behandlingseffekt: - co-trimoxazol, pyrimetamin	Den kemoterapeutiska effekten av folsyraantagonister (såsom co-trimoxazol, pyrimetamin) kan antingen reduceras eller neutraliseras fullständigt.	Diskutera med din läkare om behandlingen innan du får kalciumfolinat.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Reduktion av metotrexatets tumörminskande effekter vid användandet av kalciumfolinat i stora doser.	Överdrivet höga doser av kalciumfolinat ska undvikas, eftersom de kan reducera den tumörminskande effekten som metotrexat har, särskilt på tumörer i det centrala nervsystemet, där kalciumfolinat ansamlas vid upprepad dosering.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Begränsad information om användning till ammande kvinnor	Det är okänt om kalciumfolinat utsöndras i modersmjölk hos människa. Kalciumfolinat kan användas under amningen endas om det anses nödvändigt enligt de terapeutiska indikationerna.
Begränsad information om användning till gravida kvinnor.	Erfarenhet saknas över användning av kalciumfolinat hos gravida kvinnor. Säkerhet och effekt över användning av kalciumfolinat till gravida kvinnor har inte fastställts och därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel för dessa patienter.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Produktresumén och bipacksedeln för Calciumfolinat Fresenius Kabi 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller information om rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.