

6. december 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Isovorin, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
9247

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Isovorin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml injektionsvæske indeholder 10 mg levofolinsyre som calciumlevofolinat

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Isovorin 25 mg/2,5 ml injektionsvæske indeholder 7,6 mg natrium i hver 2,5 ml hætteglas.

Isovorin 50 mg/5 ml injektionsvæske indeholder 15,2 mg natrium i hver 5 ml hætteglas.

Isovorin 175 mg/17,5 ml injektionsvæske indeholder 53,03 mg natrium i hver 17,5 ml hætteglas.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

Klar gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Antidot mod folinsyreantagonister. Ved højdosisbehandling med methotrexat.

4.2 Dosering og administration
Isovorin injektionsvæske, opløsning er til intravenøs (som bolus injektion eller infusion) og intramuskulær brug. Til intravenøs administration må der ikke injiceres mere end 160 mg calciumlevofolinat pr. minut på grund af calciumindholdet i opløsningen.

Ved intravenøs infusion kan Isovorin injektionsvæske fortyndes med 0,9 % natriumchlorid opløsning eller 5% glucoseopløsning før brug. Se også pkt. 6.3 og 6.6.

Calciumlevofolinat må ikke gives intratekalt (se pkt. 4.4).

Calciumfolinat-rescue ved methotrexatbehandling:

Da doseringsregimet for calciumlevofolinat i stor grad afhænger af doseringen og administrationsmåde for mellem- eller højdoser methotrexat, vil protokollen for methotrexatbehandlingen bestemme doseringsregimet for calciumfolinat-rescue-behandlingen. Der bør derfor henvises til aktuelle mellem- eller højdoser methotrexatprotokol, når dosering og administrationsmåde af calciumlevofolinat bestemmes.

Følgende retningslinjer kan illustrere dosisregimer brugt til voksne, ældre og børn:

Calciumlevofolinat-rescue er påkrævet, når methotrexat gives i doser som overskrider 500 mg/m² kropsoverflade og bør overvejes ved doser på 100-500 mg/m².

Dosering og varighed af calciumfolinat-rescue afhænger primært af behandlingstype og dosering af methotrexat, forekomsten af toksicitetssymptomer samt af patientens individuelle udskillelseskapacitet af methotrexat. Det anbefales, at første dosis af Isovorin på 5 mg/m² (ca. 7,5 mg) gives 24 timer efter opstart af methotrexatinfusionen. Samme dosis gives hver 6. time i 10 doser. Efter flere parenterale doser kan behandlingen overgå til oral form.

Ud over administrationen af Isovorin er tiltag, som at sikre hurtig udskillelse af methotrexat (opretholdelse af høj urinproduktion og alkalisering af urinen), en væsentlig del af calciumfolinat-rescue-behandlingen. Nyrefunktion bør monitoreres ved daglige målinger af serumkreatinin. Mad, drikkevarer og lægemidler, der kan øge surhedsgraden i urinen, bør undgås under behandlingen.

48 timer efter starten af methotrexatinfusionen bør residualniveauet af methotrexat måles. Hvis det tilbageværende methotrexatniveau er >0,5 µmol/l, bør Isovorindoseringen tilpasses efter følgende skema:

Methotrexats residualniveau i blodet 48 timer efter opstart af methotrexat:	Ekstra Isovorin, som skal administreres hver 6. time i 48 timer eller indtil methotrexatniveauet er under 0,05 µmol/l:
≥ 0,5 µmol/l	7,5 mg/m ²
≥ 1,0 µmol/l	50 mg/m ²
≥ 2,0 µmol/l	100 mg/m ²

Antidot til folinsyreantagonisterne trimetrexat, trimethoprim og pyrimethamin:

Trimetrexattoksicitet:

- Forebyggelse: Isovorin bør gives dagligt under behandling med trimetrexat samt i 72 timer efter sidste dosis af trimetrexat. Isovorin kan gives enten intravenøst i en dosis på 20 mg/m² i 5-10 minutter hver 6. time (total daglig dosis på 80 mg/m²), eller gives oralt á 4 doser på 20 mg/m² givet med lige store tidsintervaller. Den daglige dosis af calcium eller calciumlevofolinat bør justeres afhængig af hæmatologisk toksicitet af trimetrexat.
- Overdosering (opstår formodentligt ved trimetrexat doser over 90 mg/m² uden sideløbende administration af calciumfolinat): Efter seponering af trimetrexat gives calciumlevofolinat intravenøst i en dosis på 40 mg/m² hver 6 time i 3 dage.

Trimethoprintoksicitet:

- Efter seponering af trimethoprim gives calciumlevofolinat i en dosis på 3-10 mg dagligt indtil normale blodværdier er opnået.

Pyrimethamintoksicitet:

- Ved høje doser af pyrimethamin eller forlænget behandling med lave doser bør der sideløbende gives 5-50 mg calciumlevofolinat dagligt afhængig af de perifere blodprøveværdier.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for calciumlevofolinat, calciumfolinat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Perniciøs anæmi eller andre anæmier, som skyldes B₁₂ vitaminmangel.

Ved brug af calciumlevofolinat med methotrexat under graviditet og amning, se pkt. 4.6 og produktresumé for methotrexat.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Calciumlevofolinat, injektionsvæske, opløsning bør kun anvendes som intramuskulær eller intravenøs injektion, og må ikke gives intratekalt.

Der har været rapporteret dødsfald, når folinsyre er blevet administreret intratekalt efter en intratekal overdosering med methotrexat.

Generelt

Calciumlevofolinat bør kun anvendes sammen med methotrexat eller 5-fluorouracil under direkte tilsyn af en læge med erfaring i brug af kemoterapeutika.

Calciumlevofolinat behandling kan skjule perniciøs anæmi og andre anæmier på grund af B₁₂-mangel.

Mange cytotoxiske lægemidler – (direkte eller indirekte DNA syntesehæmmere f.eks. hydroxycarbamid, cytarabin, mecaptopurin og thioguanin) – medfører makrocytose. Sådanne makrocytoser bør ikke behandles med folininsyre.

Hos patienter med epilepsi, behandlet med phenobarbital, phenytoin, primidon og succinimider, er der en risiko for en øget anfaldsfrekvens på grund af reduceret plasmakoncentration af antiepileptiske lægemidler. Der anbefales klinisk monitorering, eventuelt monitorering af plasmakoncentrationerne og, hvis nødvendigt, dosisjustering af den antiepileptiske behandling under administration af calciumlevofolinat samt efter afsluttet behandling (se pkt. 4.5).

Calciumlevofolinat /methotrexat

For specifikke detaljer om reduktion af methotrexattoksicitet, se produktresumé for methotrexat.

Calciumlevofolinat har ingen effekt på non-hæmatologisk toksicitet af methotrexat, fx nefrotoksicitet grundet methotrexat og/eller dets metabolitters udfældning i nyrerne.

Patienter med forsinket elimination i løbet af methotrexats initiale halveringstid, udvikler med stor sandsynlighed reversibelt nyresvigt og alle toksiske reaktioner forbundet med methotrexat (se produktresumé for methotrexat). Tilfælde af eksisterende eller methotrexat-induceret nyreinsufficiens er potentielt associeret med forsinket udskillelse af methotrexat og kan øge behovet for højere doser af eller en mere langvarig behandling med calciumlevofolinat.

For høje doser calciumlevofolinat skal undgås, da det kan svække antitumoraktiviteten af methotrexat, særligt ved CNS-tumorer hvor calciumlevofolinat akkumuleres ved gentagne behandlingsforløb.

Resistens mod methotrexat som følge af nedsat membrantransport medfører også resistens mod folinsyre-rescue, da begge lægemidler benytter samme transportsystem.

En utilsigtet overdosis med en folinatantagonist, så som methotrexat, bør behandles akut.

Når tidsintervallet mellem administration af methotrexat og calciumlevofolinat-rescue øges, aftager den toksicitetshæmmende effekt af calciumlevofolinat.

Muligheden for at patienten tager anden medicin, der interagerer med methotrexat (f.eks. lægemidler der påvirker eliminationen af methotrexat eller som binder sig til serumalbumin) bør altid overvejes, når der observeres usædvanlige laboratoriefund, eller når klinisk toksicitet observeres.

Isovorin indeholder natrium

Isovorin (2,5 ml hætteglas):

Indeholder 7,6 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,4% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Isovorin (5 ml hætteglas):

Indeholder 15,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,8% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Isovorin (17,5ml hætteglas):

Indeholder 53,03 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,65% af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Når calciumlevofolinat gives i kombination med en folinsyreantagonist (f.eks. co-trimoxazol (trimethoprim + sulfamethoxazol) og pyrimethamin), kan effekten af folinsyreantagonisten enten reduceres eller neutraliseres fuldstændig.

Calciumlevofolinat kan nedsætte virkningen af antiepileptika som phenobarbital, primidon, phenytoin og succinimider, og derved øge anfaldsfrekvensen (plasmaniveauet af enzyminducerende antikonvulsive lægemidler kan være nedsat, da levermetabolismen øges når folater indgår som en af co-faktorerne). (Se også pkt. 4.4 og 4.8).

Samtidig administration af chloramphenicol og folinsyre hos patienter med folatmangel kan resultere i antagonisme af hæmatopoietisk response på folinsyre.

Samtidig administration af calciumlevofolinat og 5-fluorouracil har vist, at virkningen og toksicitet af 5-fluoruracil øges.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke udført adækvate og velkontrollerede kliniske studier på gravide eller ammende kvinder. Data fra dyreforsøg med DL-calciumfolinat er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er dog intet, som tyder på, at folinsyre inducerer skadelige virkninger, hvis det administreres under graviditet.

Under graviditet skal methotrexat kun administreres på tvingende indikationer, hvor fordelene ved behandlingen for moderen opvejer de mulige risici for fostret.

Hvis behandling med methotrexat eller andre folatantagonister alligevel forekommer til trods for graviditet eller amning (se produktresumé for det aktuelle lægemiddel), findes der

ingen begrænsninger med hensyn til brugen af calciumlevofolinat for at nedsætte toksiciteten eller modvirke bivirkningerne.

Se produktresuméer for lægemidler som indeholder methotrexat og folatantagonister.

Amning

Det vides ikke, om calciumlevofolinat udskilles i modermælk. Calciumlevofolinat må kun anvendes under amning, når det vurderes nødvendigt i forhold til den terapeutiske indikation.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med calciumlevofolinat hos dyr.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Immunsystemet Meget sjælden (<1/10.000)	Allergiske reaktioner herunder anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner (inklusiv shock), urticaria
Psykiske forstyrrelser Sjælden ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000)	Insomni, agitation og depression ved brug af høje doser
Nervesystemet Sjælden ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000)	Øget anfaldsfrekvens hos epileptikere (se også pkt. 4.5), synkope, apopleksi
Mave-tarm-kanalen Sjælden ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000)	Gastrointestinale lidelser ved brug af høje doser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til <1/100)	Feber har været observeret efter administration af calciumlevofolinat som injektionsvæske
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). ¹

¹ Der er rapporteret om nogle dødelige tilfælde hos patienter, som fik calciumlevofolinat i kombination med andre stoffer, som er kendt for at have forbindelse med disse forstyrrelser. Det kan ikke udelukkes, at calciumlevofolinat kan have en medvirkende rolle i disse tilfælde af SJS/TEN.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet følgetilstande hos patienter, som har modtaget signifikant mere calciumlevofolinat end den anbefalede dosis. Imidlertid kan usædvanlig høje doser af calciumlevofolinat ophæve den kemoterapeutiske effekt af folinsyreantagonist.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation. Afgiftningsmidler ved cytostatica-behandling. ATC-kode: V 03 AF 04.

L-leucovorin er den farmakologisk aktive isomer i folinsyre. Substansen ophæver virkningen af folinsyreantagonister så som methotrexat. Substansen forstærker derimod effekten af fluoropyridiner så som 5-fluorouracil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Calciumlevofolinat absorberes hurtigt efter intramuskulær administration og omdannes i modsætning til folinsyre hurtigt til biologisk aktive folater.

Den maksimale plasmakoncentration (7,5 µg/ml) af calciumlevofolinat blev opnået 2 timer efter opstart af intravenøs infusion, når 125mg/m² blev givet til raske voksne over en periode på 2 timer. Plasmahalveringstiden af calciumlevofolinat var 0,5-0,67 timer.

Maksimale serumniveauer af total tetrahydrofolat blev opnået efter 0,2 time efter en dosis på 15 mg givet intravenøst. Arealet under kurven (AUC) for total tetrahydrofolat og 5-methyl-tetrahydrofolinsyre (5-methyl-THF) var henholdsvis 3300±833 ng.time/ml og 2135±400 ng.time/ml.

Kræftpatienter, som fik intravenøs infusion af calciumlevofolinat enten med 125 eller 250 mg/m² over en 2 timers periode, nåede peakplasmakoncentrationerne af calciumlevofolinat i begge dosisgrupper (henholdsvis 9,7 og 25,9 µg/ml) 2 timer efter initiering af infusionen. Halveringstiderne var henholdsvis 0,92 og 1,17 timer.

Distribution

Folat koncentrerer i leveren og cerebrospinalvæsken, men distribution forekommer til alle kropsvæv.

Biotransformation

Den største metabolit fra folinsyre er 5-methyl-THF som overvejende dannes i leveren og tarmslimhinden.

Maksimalt niveau af 5-methyl-THF ses 0,9 og 2,9 timer efter henholdsvis intravenøs og oral administration.

Elimination

Eliminationshalveringstiden er 32-35 minutter for den aktive L-form (calciumlevofolinat) efter dosering med calciumfolinat. Den totale terminale halveringstid af den aktive metabolit er ca. 6 timer (efter intravenøs og intramuskulær administration).

Folater udskilles hovedsageligt i urinen med små mængder i fæces.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført genotoksicitets-, karcinogenicitets-, fertilitets- og præ-/postnatale udviklingsstudier med calciumlevofolinat.

Embryo-føtal toksicitetsstudier med DL-calciumfolinat er udført hos rotter og kaniner. Rotter fik doser på op til 1800 mg/m², hvilket er 9 gange den maksimale anbefalede humane dosis, og kaniner fik op til 3600 mg/m², hvilket er 18 gange den maksimale humane dosis. Der blev ikke set embryo-føtal toksicitet hos rotter. Ved maksimal dosis hos kaniner sås en stigning i fosterresorption, og ingen andre bivirkninger relateret til embryo-føtal udvikling. Der sås ingen resorption ved doser på 6 gange den maksimale anbefalede humane dosis. DL-calciumfolinat indeholder ækvimolære mængder af hver enantiomer, så disse studier tyder på acceptable marginer for calciumlevofolinat.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid, natriumhydroxid, saltsyre, vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Der er rapporteret uforlidelighed mellem calciumlevofolinat som injektionsvæske og injicerbare former af droperiol, fluoruracil og methotrexat.

Droperiol

1. Droperiol 1,25 mg/0,5 ml sammen med calciumlevofolinat 5 mg/0,5 ml, umiddelbar udfældning ved direkte blanding i sprøjten i 5 minutter ved 25°C efterfulgt af 8 minutters centrifugering.

2. Droperiol 2,5 mg/0,5 ml med calciumlevofolinat 10 mg/0,5 ml, umiddelbar udfældning når lægemidlerne injiceres lige efter hinanden i et Y-stykke uden at skylle sidearmen imellem injektionerne.

Fluoruracil

Calciumlevofolinat må ikke blandes i den samme infusion som 5-fluoruracil, da der kan dannes et præcipitat. Fluoruracil 50 mg/ml med calciumlevofolinat 20 mg/ml sammen med eller foruden dextrose 5 % i vand, har vist sig at være uforlideligt, blandet i forskellige mængder og opbevaret i beholdere af polyvinylchlorid ved 4°C, 23°C eller 32°C.

- 6.3 Opbevaringstid**
2 år.
- 6.4 Særlige opbevaringsforhold**
Opbevares ved 2°C - 8°C.
- 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**
Hætteglas til injektion 2,5 ml, 5 ml og 17,5 ml
- 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**
Inden administration bør Isovorinopløsningen inspiceres visuelt. Opløsningen til injektion eller infusion skal være klar og gullig. Hvis opløsningen er uklar eller der er synlige partikler, skal opløsningen kasseres. Isovorin opløsning til injektion er kun til engangsbrug.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.
- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**
17141
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
17. februar 1998
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
6. december 2023