

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Isovorin 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levofoliinihappo 10 mg/ml kalsiumlevofolinaattina
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Liuos on kirkas ja väriltään kellertävä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Metotreksaattihoidon toksisen vaikutuksen kumoaminen. Pitkälle edennyt kolorektaalisyöpä yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa.

4.2. Annostus ja antotapa

Metotreksaattihoidon yhteydessä:

Annostus vaihtelee tarvittavan metotreksaatti-annoksen mukaan. Massiivisen metotreksaattihoidon (> 1 g aikuisille) yhteydessä tulee tietä Isovordin-annoksesta tarkistaa saatavilla olevasta kirjallisuudesta. Seuraavanlaisia yleisohjeita voidaan kuitenkin antaa: Isovordin anto aloitetaan 24 tunnin kuluttua metotreksaatti-infuusion aloituksesta. 5 mg/m^2 Isovordinia (noin 7,5 mg) annettuna 6 tunnin välein 10 kertaa riittää yleensä kumoamaan metotreksaatin toksiset vaikutukset. Seerumin metotreksaattipitoisuuksia tulee seurata, jos se on mahdollista, varsinkin jos epäillään metotreksaatin eliminaation hidastuneen. Jos seerumin metotreksaattipitoisuus 24 tunnin kuluttua on yli $2 \times 10^{-5} \text{ M}$ tai 48 tunnin kuluttua yli $2 \times 10^{-6} \text{ M}$, on Isovordin-annosta nostettava ja se annetaan intravenoosisti. Jos metotreksaattipitoisuus 72 tunnin kuluttua on yli $2 \times 10^{-7} \text{ M}$, annetaan vielä neljä 7,5 mg:n Isovordin-annosta p.o. tai i.v. joka 6. tunti. Isovordin antoa jatketaan kunnes metotreksaattipitoisuus on laskenut alle $5 \times 10^{-8} \text{ M}$. Koska Isovordin sisältää kalsiumia, laskimonsisäinen antonopeus saa olla korkeintaan 160 mg minuutissa.

Metotreksaatin yliannostuksen yhteydessä:

Isovordin-annoksen on oltava vähintään puoliksi niin suuri kuin potilaan saama metotreksaattiannos. Isovordin-hoito on aloitettava tunnin kuluessa metotreksaatin antamisesta.

Isovordin/5-fluorourasiili -hoito:

Isovordinia annetaan 100 mg/m^2 hitaana laskimonsisäisenä injektiona vähintään 3 minuutin kuluessa, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 370 mg/m^2 laskimonsisäisenä injektiona. Hoito toistetaan päivittäin 5 päivän ajan. Viiden päivän hoitajakso voidaan antaa 4 viikon (28 päivän) välein 2 kertaa ja sen jälkeen antoväli on 4-5 viikkoa (28-35 päivää), sikäli kuin potilas on toipunut edellisen hoidon toksisista vaikutuksista. 5-fluorourasiilin annosta tulee muuttaa sen mukaan, miten potilas on sietänyt edellistä hoitajaksoa. Päivittäistä 5-fluorourasiiliannosta tulee alentaa 20 % niillä potilailla, jotka saivat kohtalaisia hematologisia ja gastrointestinaalisia sivuvaikutuksia edellisen hoidon aikana, ja 30 % niillä potilailla, joiden sivuvaikutukset olivat vakavia. Potilaille, joille edellinen hoitajakso ei aiheuttanut toksisia vaikutuksia, voidaan antaa 10 % korkeampi 5-fluorourasiiliannos. Isovordin-annosta ei tarvitse muuttaa.

Hoidon kontrolli:

Isovorin/5-fluorourasiili -kombinaatiolla hoidettavien potilaiden verenkuvaa on kontrolloitava. Elektrolyytit ja maksan toiminnan testaus: Kolmen ensimmäisen hoitajakson aikana mittaus ennen jokaista yksittäistä hoitokertaa, jatkossa mittaus ennen hoitajakson aloittamista. Metotreksaatti/Isovorin –hoito: Seerumin kreatiniini- ja metotreksaattipitoisuudet tulee määrittää vähintään kerran päivässä. Virtsan pH: Metotreksaatin yliannostuksen tai eliminaation hidastumisen yhteydessä seuranta tarpeen mukaan, jotta virtsan pH-arvo vähintään 7,0. Potilaita, joilla on ripulia, on seurattava erityisen tarkkaan niin kauan, kunnes ripuli on hävinnyt. Iäkkäillä ja heikkokuntoisilla potilailla gastrointestinaalisten sivuvaikutusten riski kasvaa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Pernisioosi anemia tai muu megaloblastianemia, joka johtuu B₁₂-vitamiinin puutteesta.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Isovorinia tulee antaa ainoastaan lihakseen tai laskimoon, ei intratekaalisesti. Kuolemantapauksia on raportoitu, kun metotreksaatin intratekaalisen yliannostuksen jälkeen on annettu intratekaalisesti foliinihappoa.

Isovorinin käyttö saattaa estää B₁₂-vitamiinin puutteesta johtuvan pernisioidin anemian ja megaloblastianemian havaitsemisen. Isovorinin käyttö yhdessä antineoplastisten aineiden kanssa tulisi tapahtua syövän kemoterapiaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa. Monet sytotoksiset lääkevalmisteet (hydroksikarbamidi, sytarabiini, merkaptopuriini, tioguaaniini), jotka ovat joko suoria tai epäsuoria DNA-synteesin estäjiä, johtavat makrosytoosiin. Tällaista makrosytoosia ei tule hoitaa foliinihappolla.

Koska antiepileptisten lääkeaineiden pitoisuus plasmassa pienenee, epilepsiakohtausten esiintyvyys saattaa lisääntyä potilailla, jotka käyttävät fenobarbitalia, fenytoiinia, primidonia ja suksinimideja. Kliinistä seuranta, mahdollisesti plasman pitoisuusseuranta ja tarvittaessa antiepileptisen lääkkeen annoksen mukauttamista, suositellaan Isovorin-lääkityksen aikana ja lopettamisen jälkeen (ks. myös kohta 4.5).

Isovorin/metotreksaatti

Tarkista metotreksaatin valmisteyhteenvedosta metotreksaatin toksisuuden vähentämisen yksityiskohdat. Folaattiantagonistin, kuten metotreksaatin, yliannostus tulee hoitaa välittömästi hätätilanteena. Mitä pidemmäksi aikaväli jää metotreksaatin annosta Isovorinin antoon, sitä pienemmäksi Isovorinin teho jää toksisuuden estämiseksi.

Isovorinilla ei ole vaikutusta metotreksaatin aiheuttamaan ei-hematologiseen toksisuuteen, kuten nefrotoksisuuteen, joka johtuu metotreksaatin ja/tai sen metaboliitin saostumisesta munuaisiin. Potilailla, joilla on viivästynyt varhainen metotreksaatin eliminaatio, saattaa kehittyä palautuva munuaisten vajaatoiminta ja kaikki metotreksaattiin liittyvät toksisuudet (tarkista metotreksaatin valmisteyhteenvedosta). Jo olemassaoleva tai metotreksaattihoidon indusoima munuaisten vajaatoiminta liittyy mahdollisesti metotreksaatin erittymisen hidastumiseen. Tällöin Isovorin-annoksen suurentaminen tai lääkeyksityksen pitkittäminen voi olla tarpeen.

Jos havaitaan laboratoriopoikkeavuutta tai kliinistä toksisuutta, tulee ottaa huomioon, että potilas saattaa käyttää muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat metotreksaattiin. Näitä ovat esim. metotreksaatin eliminointiin tai seerumin albumiiniin sitoutumiseen vaikuttavat lääkkeet.

Suuriannoksista hoitoa tulee välttää. Tämä saattaa heikentää metotreksaatin antituumoriaktiiviteettia, etenkin keskushermostokasvaimissa, joihin Isovorinia kertyy toistuvien hoitokurien jälkeen.

Metotreksaatin erittymisen hidastuminen voi johtua nesteen kertymisestä, munuaisten vajaatoiminnasta tai

riittämättömästä nesteytyksestä. Tällöin Isovorin-annoksen suurentaminen tai lääkityksen pitkittäminen voi olla tarpeen.

Kalsiumlevofolinaatilla hoidetuilla onkologiapotilailla on esiintynyt (aivo)halvauksia ja pyörtyilyä. Yleisimmin näistä oireista ovat kärsineet potilaat, joiden keskushermosto-metastaaseja on hoidettu samanaikaisesti fluoropyrimidiinillä.

Samanaikainen kalsiumlevofolinaatin käyttö vähentää foolihappoantagonistien vaikutusta.

Isovorin/5-fluorourasiili

Isovorin saattaa voimistaa 5-fluorourasiilin toksisuutta etenkin vanhuksilla tai heikkokuntoisilla potilailla. Tavallisimmat ilmenemismuodot ovat leukopenia, mukosiitti, stomatiitti ja/tai ripuli, jotka saattavat olla annosta rajoittavia. Käytettäessä Isovorinia ja 5-fluorourasiilia yhdessä, tulee 5-fluorourasiilin annosta pienentää enemmän toksisuuden ilmaantuessa kuin tilanteessa, jossa sitä annettaisiin yksin.

Isovorinin ja 5-fluorourasiilin yhteiskäyttöä ei tule aloittaa eikä jatkaa potilailla, joilla on gastrointestinaalista toksisuutta (riippumatta vakavuusasteesta), ennenkuin kaikki oireet ovat hävinneet kokonaan.

Koska ripuli saattaa olla osoitus gastrointestinaalisesta toksisuudesta, ripulia sairastavia potilaita tulisi seurata tarkoin, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan, sillä nopea kliininen huonontuminen voi johtaa kuolemaan. Jos ilmenee ripulia ja/tai stomatiittia, kannattaa vähentää 5-fluorourasiilin annosta. Vanhukset ja sairaudesta johtuen heikkokuntoiset potilaat ovat erityisen alttiita näille toksisuuksille, joten heitä tulisi hoitaa erityisellä varovaisuudella.

Vanhuksille ja edeltävää sädehoitoa saaneille potilaille suositellaan aloitus pienemmällä 5-fluorourasiili-annostuksella.

5-fluorourasiili/Isovorin -yhdistelmällä hoidettavien potilaiden kalsiumtasoa tulisi seurata ja kalsiumlisää annettava tasojen ollessa matalat.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Isovorin vahvistaa 5-fluorourasiilin toksisia vaikutuksia.

Annettaessa Isovorinia yhdessä foolihappoantagonistin kanssa (esim. kotrimoksatsoli, pyrimetamiini), foolihappoantagonistin teho saattaa joko laskea tai kumoutua kokonaan.

Isovorin saattaa heikentää antiepileptisten aineiden (fenobarbitaalin, primidonin, fenytoiinin ja suksinimidien) tehoa ja siten lisätä kohtausten esiintyvyyttä. Suuret Isovorin-annokset voivat vähentää intratekaalisesti annostellun metotreksaatin tehoa.

4.6. Raskaus ja imetys

Raskaus:

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty naisilla raskauden tai imetyksen aikana, eikä myöskään virallisia eläintutkimuksia lisääntymistoksisuudesta. Foolihapon aiheuttamasta haitallisesta vaikutuksesta raskauden aikana ei ole näyttöä. Raskauden aikana metotreksaattia tulisi käyttää ainoastaan erityistapauksissa, joissa äidin hoidosta saama hyöty on huolellisesti punnittu sikiölle koituviin riskeihin nähden. Jos metotreksaattia tai muuta folaattiantagonistia käytetään raskaudesta tai imetyksestä huolimatta, ei ole olemassa rajoituksia Isovorinin käytössä toksisuuden vähentämiseksi tai vaikutusten kumoamiseksi.

Imetys:

Ei tiedetä erittyykö Isovorin äidinmaitoon. Isovorinia voi käyttää imetyksen aikana mikäli se katsotaan tarpeelliseksi terapeuttisen käyttöaiheen kannalta.

Isovorinin ja 5-fluorourasiilin yhdistelmää imetyksen aikana tulisi käyttää ainoastaan jos saavutettava hyöty on isompi kuin riski.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole havaittu vaikuttavan autolla ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Isovorin

Elinjärjestelmä	Melko harvinainen ($< 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Esiintymistiheys ei tiedossa (haittavaikutuksia on raportoitu, mutta esiintymistiheyttä ei ole pystytty arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella)
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot mukaan lukien anafylaktoidiset / anafylaktiset reaktiot ja urtikaria	
Psykkiset häiriöt		Unettomuus, hermostuneisuus ja masennus suurilla annoksilla		
Hermosto		Epileptiakohtausten määrän lisääntyminen (ks. myös kohta 4.5)		
Ruoansulatuselimistö		Ruoansulatuselimistön häiriöt suurilla annoksilla		
Iho ja ihonalainen kudokset				Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuumetta on havaittu levoleukovoriini-injektion annon jälkeen			

*Joitakin kuolemaan johtaneita SJS/TEN -tapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Isovorinin lisäksi muita aineita, joiden tiedetään liittyvän näihin oireyhtymiin. Isovorinin pahentavaa vaikutusta näissä SJS/TEN -tapauksissa ei voida poissulkea.

Isovorin yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa

Yleisesti ottaen haittavaikutusprofiili riippuu käytetystä 5-fluorourasiilikuurista, sillä 5-fluorourasiilin

aiheuttamat toksisuudet voimistuvat. Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, kun käytetään yhdessä 5-fluorourasiilin kanssa:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Esiintymistiheys ei tiedossa (haittavaikutuksia on raportoitu, mutta esiintymistiheyttä ei ole pystytty arvioimaan saatavilla olevan tiedon perusteella)
Veri ja imukudos			Luuytimen vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperammonemia
Iho ja ihonalainen kudos		Käsi-jalkaoireyhtymä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Mukosiitti, mukaan lukien stomatiitti ja huulitulehdus. Mukosiitti on jossain tapauksissa johtanut kuolemaan		

Kuolemantapauksia on esiintynyt gastrointestinaalisen toksisuuden (etupäässä mukosiitin ja ripulin) ja myelosuppression vuoksi.

Ripulista kärsivien potilaiden kunnon nopea heikkeneminen saattaa johtaa jopa kuolemaan.

Kuukausittainen anto:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli

Ei lisää 5-fluorourasiilin aiheuttamien muiden toksisten vaikutusten voimistumista (esim. neurotoksisuus).

Viikoittainen anto:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Ruoansulatuselimistö	Ripulin vaikeammat asteet ja kuivuminen, jotka voivat johtaa sairaalahoitoon ja jopa kuolemaan.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Yhtäkään jälkiseurausta ei ole raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet merkittävästi isomman Isovorin-annoksen kuin mitä suositellaan. Erittäin suuret Isovorin-annokset voivat kuitenkin kumota foolihappoantagonistien kemoterapeuttisen vaikutuksen.

Yliannostuksen sattuessa 5-fluorourasiilin ja Isovorinin yhteiskäytön aikana, tulee noudattaa 5-fluorourasiilin yliannostusohjeita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaattihoidon haittoja vähentävät lääkkeet, ATC-koodi; V03AF04

Foliinihappo on foolihapon formyylijohdos, joka koostuu yhtä suurista määristä kahta isomeeriä, levo- ja dekstrofoliinihappoa. Levofoliinihappo on foliinihapon aktiivinen isomeeri. Sitä käytetään samoissa indikaatioissa kuin d,l-foliinihappoa, mutta puolta pienempinä annoksina.

5.2. Farmakokinetiikka

Levofoliinihapon proteiiniinsitoutumisaste plasmassa on noin 27 %. Jakautumistilavuus on 17.5 ± 1.1 litraa. Levofoliinihappo metaboloituu suuressa määrin aktiiviseksi metaboliitiksi, 5-metyylitetrahydrofoliinihapoksi. Vain noin 20 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Levofoliinihapon puhdistuma on 205 ml/min. Intravenöösien annostelun jälkeen levofoliinihapon puoliintumisaika on noin 0,5 tuntia ja aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mitään lääkkeen määräämisen kannalta merkittävää prekliinistä lisätietoa ei ole valmisteyhteenvedon muissa osissa mainittujen tietojen lisäksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumhydroksidi tai vetykloridihappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Injisoitavan Isovorinin ja injisoitavan fluorourasiilin ja metotreksaatin yhteensopimattomuudesta on raportoitu.

Fluorourasiili

Isovorinia ei saa sekoittaa samaan infuusioon 5-fluorourasiilin kanssa mahdollisen saostumisen vuoksi. On osoitettu 50 mg/ml fluorourasiilin ja 20 mg/ml kalsiumlevofolinaatin, 5 % dekstroosin (vedessä) kanssa tai ilman, yhteensopimattomuudesta, kun niitä on sekoitettu eri määriä ja säilytetty 4°C, 23°C tai 32°C:ssa polyvinyylikloridiastioissa.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C)

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo 2,5 ml, 5 ml ja 17,5 ml.

Injektiopullo 2,5 ml:

Kirkas lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa harmaa bromobutylikumitulppa ja violetinvärinen muovinen/alumiininen repäisykorkki.

Injektiopullo 5 ml:

Kirkas lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa harmaa bromobutylikumitulppa ja valkoinen muovinen/alumiininen repäisykorkki.

Injektiopullo 17,5 ml:

Kirkas lasinen injektiopullo (tyypin I lasia), jossa harmaa bromobutylikumitulppa ja keltainen muovinen/alumiininen repäisykorkki.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Isovorin tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa. Injektionesteen tulee olla kirkas ja kellertävä. Liuos on hävitettävä, jos se on samea tai siinä näkyy hiukkasia. Isovorin-injektioneste on tarkoitettu ainoastaan kerta-annokseen. Käyttämättä jäänyt annos tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11947

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 toukokuuta 1997
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8 marraskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.4.2016