

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kalcijev folinat Pliva 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju folinatna kiselina

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Mogao bi im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kalcijev folinat Pliva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kalcijev folinat Pliva
3. Kako primjenjivati Kalcijev folinat Pliva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kalcijev folinat Pliva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kalcijev folinat Pliva i za što se koristi

Lijek Kalcijev folinat Pliva sadrži djelatnu tvar folinatnu kiselinu koja spada u skupinu sredstava za detoksikaciju.

Primjenjuje se:

- u liječenju raka kao protuotrov, kako bi se smanjile nuspojave skupine lijekova koji se nazivaju antagonisti folatne kiseline. Na taj se način povećava podnošljivost lijekova za liječenje raka. Primjeri antagonista folatne kiseline su: *metotreksat* (lijek koji se koristi u liječenju raka), *trimetreksat* (lijek koji se koristi za liječenje infekcija te u liječenju raka), *trimetoprim* (antibakterijski lijek), *pirimetamin* (lijek koji se koristi u liječenju malarije). Također se, kod djece i odraslih, koristi kod predoziranja navedenim lijekovima, kako bi se smanjili ili potpuno suzbili znakovi otrovanja.
- U kombinaciji s lijekom 5-*fluorouracil* kod liječenja raka.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kalcijev folinat Pliva

Nemojte primjenjivati Kalcijev folinat Pliva:

- ako ste alergični na djelatnu tvar ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate anemiju zbog nedostatka vitamina B₁₂ (npr. pernicioznu anemiju). Dok može doći do poboljšanja krvne slike, simptomi živčanog sustava se pogoršavaju. To prikriva pernicioznu anemiju i liječniku otežava postavljanje dijagnoze.

U pogledu liječenja trudnica i dojilja lijekom Kalcijev folinat Pliva i *metotreksatom* ili 5-*fluorouracilom* obratite pozornost na dio „Trudnoća i dojenje“. Obratite pozornost i na upute o lijekovima koji sadrže *metotreksat*, druge antagoniste folne kiseline i 5-*fluorouracil*, ako ih uzimate.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek Kalcijev folinat

Pliva:

- Ako bolujete od raka središnjeg živčanog sustava:
Kalcijev folinat Pliva se smije primjenjivati samo u mišić (intramuskularno) ili u venu (intravenski) i ne smije se primjenjivati u području središnjeg živčanog sustava (tj. intratekalno - između kralježaka).
Nakon intratekalne primjene folinatne kiseline (djelatna tvar u lijeku Kalcijev folinat Pliva) nakon prethodnog intratekalnog predoziranja *metotreksatom* zabilježeni su smrtni slučajevi.
- Ako bolujete od raka koji se liječi *5-fluorouracilom* (npr. raka debelog crijeva):
Iako se Kalcijev folinat Pliva primjenjuje u kombinaciji s *5-fluorouracilom* u liječenju raka, pokazano je da istodobna primjena tih lijekova dovodi ne samo do povećanja djelotvornosti, nego i otrovnosti *5-fluorouracila* (vidjeti dio „Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva“ te dio 4. „Moguće nuspojave“).
- Ako se zbog epilepsije liječite antiepileptičkim lijekovima:
U bolesnika koji se liječe od epilepsije lijekovima kao što su *fenobarbital*, *fenitoin*, *primidon* i *sukcinimidi* postoji rizik od povećane učestalosti napadaja, ako se oni primjenjuju istodobno s lijekom Kalcijev folinat Pliva, što je uvjetovano smanjenjem koncentracije antiepileptika u plazmi. Tijekom primjene ovog lijeka i nakon prekida primjene, liječnik će stoga redovito provjeravati razinu lijekova za liječenje epilepsije u Vašoj krvi (koncentracija u plazmi) te će, po potrebi, prilagoditi njihovo doziranje (vidjeti dio 2 „Primjena Kalcijevog folinata Pliva zajedno s drugim lijekovima“).

Općenito

Kalcijev folinat Pliva potrebno je primjenjivati zajedno s *metotreksatom* ili *5-fluorouracilom* isključivo pod neposrednim nadzorom liječnika koji ima iskustva s primjenom kemoterapeutika za liječenje raka.

Mnogi citotoksični lijekovi, neposredni ili posredni inhibitori sinteze nasljedne tvari DNA (*hidroksikarbamid*, *citarabin*, *merkaptopurin*, *tiogvanin*), uzrokuju povećanje broja crvenih krvnih zrnaca (makrocitoza). Takvu makrocitozu ne bi trebalo liječiti lijekom Kalcijev folinat Pliva.

Stariji i oslabjeli bolesnici

Kako Kalcijev folinat Pliva može povećati toksičnost *5-fluorouracila*, kombinacija ovih lijekova smije se primjenjivati samo uz oprez kod starijih i oslabjelih bolesnika zbog povećanog rizika od razvoja otrovanja probavnog sustava, odnosno simptoma kao što su smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), upala sluznica (npr. u ustima ili u želucu) i/ili proljev (dijareja). Iz tog razloga liječnik može smanjiti dozu *5-fluorouracila*.

Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Primjena kalcijeva folinata može utjecati na djelotvornost drugih lijekova, kao što su:

- *5-fluorouracil* koji se koristi za liječenje raka (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“):
 - Kalcijev folinat Pliva može povećati rizik od toksičnosti *5-fluorouracila* (stanični toksin u terapiji raka), posebice u starijih ili slabih bolesnika. Najčešći znakovi koji mogu limitirati dozu su smanjenje broja bijelih krvnih zrnaca (leukopenija), upale sluznica i sluznice usta (mukozitis, stomatitis) i/ili proljev (dijareja). Kada se Kalcijev folinat Pliva i *5-fluorouracil* primjenjuju kombinirano, doze *5-fluorouracila* se u slučaju pojave toksičnosti moraju više smanjiti nego kada se *5-fluorouracil* daje sam.
 - Kombinirano liječenje ovim lijekovima ne smije se započinjati niti nastavljati, ako se pojave nuspojave probavnog sustava (kao što su proljev, upala sluznica), neovisno o stupnju težine, sve dok ne dođe do potpunog oporavka simptoma (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“).
 - Kako proljev može biti znak gastrointestinalne toksičnosti, bolesnike koji razvijaju proljev

potrebno je pozorno nadzirati sve dok više ne budu imali simptome, jer može doći do naglog pogoršanja kliničke slike sa smrtnim ishodom. U slučaju proljeva i/ili stomatitisa preporuča se smanjiti dozu *5-fluorouracila* dok se simptomi potpuno ne povuku. Posebice starije osobe i bolesnici koji su zbog svoje bolesti lošega općeg stanja imaju povećan rizik od pojave ovih toksičnosti. Stoga liječenje takvih bolesnika zahtijeva poseban oprez.

- Ako ste prethodno bili podvrgnuti terapiji zračenjem (radioterapiji), liječnik će smanjiti dozu *5-fluorouracila* na početku liječenja lijekom Kalcijev folinat Pliva.
 - Kalcijev folinat Pliva ne smije se miješati s *5-fluorouracilom* u istoj intravenskoj injekciji/infuziji.
 - Ako primete kombinaciju ovih lijekova, liječnik će Vam provjeravati razinu kalcija u krvi i ako je potrebno propisati nadomjestak kalcija ako je njegova koncentracija niska.
- *Metotreksat* (koristi se za liječenje raka):
- Za posebne pojedinosti o smanjivanju toksičnosti *metotreksata* obratite pozornost na upute o lijekovima koji sadrže *metotreksat*.
 - Kalcijev folinat Pliva ne utječe na toksičnost *metotreksata* koja ne pogađa krv (nehematološka toksičnost) kao što je toksičnost za bubrege (nefrotoksičnost, kao posljedica primjene *metotreksata* i/ili taloženja metabolita *metotreksata* u bubrežima). U bolesnika s odgođenim ranim izlučivanjem *metotreksata* (eliminacija *metotreksata*) postoji velika vjerojatnost za razvoj reverzibilnog zatajenja bubrega i svih toksičnosti povezanih s *metotreksatom* (molimo obratite pozornost na upute o lijekovima koji sadrže *metotreksat*). Postojanje prethodne poteškoće u radu bubrega ili smanjene funkcije bubrega nakon liječenja *metotreksatom* (bubrežna insuficijencija) može biti povezano s odgođenim izlučivanjem *metotreksata* te Vaš liječnik može povećati dozu ili produžiti primjenu lijeka Kalcijev folinat Pliva.
 - Previsoke doze lijeka Kalcijev folinat Pliva moraju se izbjegavati, jer mogu smanjiti protutumorsku aktivnost *metotreksata*. To se posebno odnosi na tumore središnjeg živčanog sustava, u kojima se djelatna tvar folinatna kiselina nakuplja nakon ponovljenih ciklusa liječenja. Neosjetljivost na *metotreksat* (rezistencija na *metotreksat*) kao posljedica smanjenog transporta kroz membrane u stanice može značiti i rezistenciju na liječenje lijekom Kalcijev folinat Pliva, jer i jedan i drugi lijek imaju isti mehanizam transporta.
 - Slučajno predoziranje nekim lijekom za liječenje raka kao što je *metotreksat* treba tretirati kao hitni medicinski slučaj. Što je prošlo više vremena između primjene *metotreksata* i liječenja lijekom Kalcijev folinat Pliva, to je manja djelotvornost lijeka Kalcijev folinat Pliva kao protumjere za smanjivanje toksičnosti.
 - Uvijek kada se pojave laboratorijska odstupanja ili kliničke toksičnosti treba uzeti u obzir mogućnost da bolesnik uzima neke druge lijekove koji su u interakciji s *metotreksatom* (npr. lijekove koji su u interakciji s eliminacijom *metotreksata* ili s vezanjem na serumski albumin).
 - Kalcijev folinat može utjecati i na smanjenje djelotvornosti *metotreksata*. Stoga će liječnik pažljivo odrediti dozu kalcijeva folinata koja Vam najbolje odgovara.
- Ostali antagonisti folatne kiseline (*kotrimoksazol*, *trimetoprim* ili *pirimetamin*)
- Kada se kalcijev folinat Pliva daje u vezi s nekim od antagonista folatne kiseline (npr. *kotrimoksazol*, *pirimetamin*), djelotvornost antagonista folatne kiseline može se smanjiti ili potpuno poništiti.
- Lijekovi za liječenje epilepsije (*fenobarbital*, *primidon*, *fenitoin* i *sukcinimidi*):
- Kalcijev folinat Pliva može smanjiti djelovanje tih lijekova i time uzrokovati povećanje učestalosti napadaja (vidjeti dijelove „Upozorenja i mjere opreza“ te „Moguće nuspojave“).

Potrebno je uzeti u obzir kako se navedeni podaci mogu odnositi i na lijekove koji su nedavno primjenjivani.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

- Kada se primjenjuje samo Kalcijev folinat Pliva (monoterapija):
Nema naznaka da će se pojaviti štetni učinci ako se tijekom trudnoće primjenjuje samo kalcijev folinat.
- Kada se Kalcijev folinat Pliva primjenjuje zajedno s drugim lijekovima:
Kalcijev folinat Pliva često se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima (antagonistima folatne kiseline kao što su *metotreksat*, *5-fluorouracil*, *trimetreksat*, *trimetoprim*, *pirimetamin*). Tijekom trudnoće antagonisti folatne kiseline se smiju primjenjivati samo ako je to izričito neophodno te nakon pažljive procjene liječnika o koristi za majku u odnosu na opasnosti za plod. Ukoliko se, unatoč trudnoći ili dojenju, provodi liječenje antagonistom folatne kiseline, ne postoji ograničenje glede primjene kalcijeva folinata za smanjenje nuspojava navedenih lijekova.

Primjena *5-fluorouracila* je tijekom trudnoće i razdoblja dojenja općenito kontraindicirana; to se odnosi i na kombiniranu primjenu kalcijeva folinata s *5-fluorouracilom*.

Molimo Vas da proučite upute o lijekovima koji se koriste u kombinaciji s kalcijevim folinatom, tj. lijekove koji sadrže *metotreksat*, druge antagoniste folne kiseline i *5-fluorouracil*, ako ih uzimate.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se djelatna tvar u lijeku Kalcijev folinat Pliva u majčino mlijeko. Ovaj lijek smije se koristiti tijekom dojenja samo uz preporuku liječnika, odnosno ako se to u okviru terapijskih indikacija smatra nužnim.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nema dokaza o utjecaju ovog lijeka na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili strojevima.

Kalcijev folinat Pliva sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži 3,22 mg natrija po mL otopine. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Kalcijev folinat Pliva

Ovaj lijek će kod Vas primijeniti Vaš liječnik ili stručno medicinsko osoblje. Detaljni podaci o doziranju i načinu primjene navedeni su u dijelu upute „Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima“ u nastavku.

Doziranje i trajanje primjene

Vaš liječnik će odlučiti koju dozu ćete primati (temeljem površine Vašeg tijela, stanja koje se liječi i drugih lijekova koje uzimate) te koliko često i koliko dugo ćete primati ovaj lijek.

Način primjene

Ovaj lijek primjenjuje se u venu (intravenski) ili u mišić (intramuskularno).

Ako dobijete više lijeka Kalcijev folinat Pliva nego što se trebali

Trenutačno ne postoje izvješća o posljedicama u bolesnika koji su dobili znatno više od preporučene doze lijeka Kalcijev folinat Pliva. Prevelike količine ovog lijeka mogu poništiti učinak antagonista folatne kiseline (primjerice *metotreksata*).

U slučaju predoziranja kombinacijom lijekova *5-fluorouracila* i lijeka Kalcijev folinat Pliva, očituju se otrovni učinci *5-fluorouracila* te je potrebno postupiti po uputama o mjerama u slučaju predoziranja *5-fluorouracilom* (vidjeti dijelove „Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva“ i „Moguće nuspojave“).

Ukoliko sumnjate da se radi o ozbiljnom predoziranju, odmah se posavjetujte s Vašim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ako ste zaboravili primijeniti Kalcijev folinat Pliva

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ukoliko ste primili lijek za liječenje raka, ali ne i dozu lijeka Kalcijev folinat Pliva. Znakovi i simptomi otrovanja mogu se također pojaviti ako je doza kalcijeva folinata tijekom liječenja metotreksatom bila preniska (vidjeti dio upute „Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima“ u nastavku).

Molimo Vas da se posavjetujete s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako imate dojam da je djelovanje ovog lijeka preslabo ili prejako.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- ozbiljna alergijska reakcija (javlja se vrlo rijetko: u manje od 1 na 10 000 bolesnika) - iznenadni osip, svrbež ili crvenilo kože (koprivnjača) popraćeno oticanjem udova (šaka i stopala), gležnjeva, lica, usana, usta, jezika, grla ili ždrijela što može uzrokovati otežano gutanje ili disanje i osjećaj padanja u nesvijest. Ovo je ozbiljna nuspojava i zahtjeva hitnu medicinsku pažnju.
- teški i dugotrajni proljev (javlja se vrlo često kod kombinirane primjene s *5-fluorouracilom*: u više od 1 na 10 bolesnika),
- upalu sluznice u ustima (javlja se vrlo često kod kombinirane primjene s *5-fluorouracilom*: u više od 1 na 10 bolesnika).

Može se raditi o vrlo ozbiljnim nuspojavama i Vaš liječnik može odlučiti o prekidu daljnjeg liječenja.

Ako se pojavi kožni osip ili simptomi navedeni u nastavku, odmah potražite savjet liječnika:

- crvenkaste mrlje na trupu, čirevi u ustima, grlu, nosu i genitalnoj regiji, crvene i otečene oči, osip koji može zahvatiti veća područja kože, simptomi koji nalikuju na gripu. Moguće je da se radi o ozbiljnim kožnim nuspojavama (Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza) koje su zabilježene prilikom istodobne primjene kalcijeva folinata s drugim lijekovima za koje je poznato da uzrokuju navedene nuspojave. Doprinos kalcijeva folinata ne može se sa sigurnošću isključiti.

Također se mogu razviti sljedeće nuspojave:

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 bolesnika)

- vrućica.

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 bolesnika)

- povećanje učestalosti napadaja u bolesnika s epilepsijom (vidjeti također dio „Upozorenja i mjere opreza“),
- depresija,
- uzbuđenost,
- poremećaji probavnog sustava nakon primjene velikih doza lijeka,
- poremećaji sna (nesanica).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- toksična epidermalna nekroliza (TEN): teška kožna reakcija koja može uključivati i gubitak kože,
- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS): teška kožna reakcija s kožnim osipom u obliku mjehurića i

upalom kože, posebice u predjelu šaka i stopala te oko usta, popraćena povišenom tjelesnom temperaturom.

Kombinirano liječenje s 5-fluorouracilom

Potrebno je uzeti u obzir nuspojave koje se javljaju zbog primjene lijeka 5-fluorouracil. Dodatne nuspojave koje se mogu razviti u kombiniranom liječenju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)

- mučnina,
- povraćanje,
- ozbiljan proljev,
- dehidracija kao posljedica proljeva,
- upala sluznica crijeva i usta (nastupila su stanja opasna po život),
- smanjen broj krvnih stanica (uključujući stanja opasna po život).

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 bolesnika)

- zacrvenjeli i natečeni ili bolni dlanovi i tabani, što može uzrokovati ljuštenje kože (kožna reakcija na šakama i stopalima).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- povišena koncentracija amonijaka u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kalcijev folinat Pliva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C), u originalnom pakiranju.

Rok valjanosti nakon razrjeđenja sukladno uputama

Nakon razrjeđenja s preporučenim otopinama za infuziju, 0.9%-tna otopina natrijevog klorida ili 5%-tna otopina glukoze, utvrđeno je da kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine traje 72 sata na temperaturi ispod 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah, osim ako način otvaranja/razrjeđenja isključuje rizik mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kalcijev folinat Pliva sadrži

- Djelatna tvar je folinatna kiselina. 1 ml otopine za injekciju/infuziju sadrži 10 mg folinatne kiseline u obliku kalcijevog folinata.
- Drugi sastojci su natrijev klorid; natrijev hidroksid; kloridna kiselina, razrijeđena; voda za injekcije.

Kako Kalcijev folinat Pliva izgleda i sadržaj pakiranja

Otopina za injekciju/infuziju.

Kalcijev folinat Pliva je bistra, žuta otopina praktički bez čestica.

Sadržaj pakiranja:

- 1 bočica s 5 ml otopine (50 mg/5ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 10 ml otopine (100 mg/10ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 20 ml otopine (200 mg/20ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 30 ml otopine (300 mg/30ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji
- 1 bočica s 50 ml otopine (500 mg/50ml) u bezbojnoj staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskom kapicom, u kutiji

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja:

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

Proizvođači:

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
Haarlem, 2031GA
Nizozemska

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je posljednji put revidirana u lipnju 2024.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

1. DOZIRANJE

Primjena kalcijevog folinata u terapiji metotreksatom:

Budući da režim doziranja kod primjene kalcijevog folinata znatno ovisi o doziranju i načinu primjene srednje ili visoke doze metotreksata, protokol primjene metotreksata odredit će režim doziranja kalcijevog folinata. Stoga je najbolje prethodno proučiti važeći protokol za primjenu srednje ili visoke doze metotreksata za određivanje doziranja i načina primjene kalcijevog folinata.

Sljedeće smjernice mogu poslužiti kao primjer režima koji se koristi u odraslih i starijih osoba, te djece:

Kalcijev folinat primjenjuje se parenteralno u bolesnika sa sindromima malapsorpcije ili drugim poremećajima probavnog sustava, gdje nije osigurana crijevna apsorpcija. Doze iznad 25 do 50 mg moraju se davati parenteralno zbog mogućnosti zasićenja apsorpcije kalcijevog folinata u crijevima.

Primjena kalcijevog folinata potrebna je kada se metotreksat daje u dozama većim od 500 mg/m^2 površine tijela, a potrebno ju je razmotriti i u slučaju primjene doza od 100 mg do 500 mg/m^2 površine tijela.

Doziranje i trajanje primjene kalcijevog folinata ovisi prvenstveno o vrsti i dozi terapije metotreksatom, pojavi znakova toksičnosti te individualnoj sposobnosti izlučivanja metotreksata. U pravilu, početna doza kalcijevog folinata je 15 mg ($6\text{-}12 \text{ mg/m}^2$) i daje se 12-24 sata (najkasnije 24 sata) nakon početka infuzije metotreksata. Ista se doza daje svakih 6 sati slijedeća 72 sata. Nakon nekoliko parenteralnih doza, liječenje se može nastaviti peroralnim oblikom lijeka.

Osim primjene kalcijevog folinata, sastavni dijelovi liječenja pomoću kalcijevog folinata su mjere koje osiguravaju brzo izlučivanje metotreksata (održavanje povećanog izlučivanja mokraće i alkalizacija mokraće). Potrebno je pratiti funkciju bubrega svakodnevnim mjerenjem kreatinina u serumu.

Nakon 48 sati od početka davanja infuzije metotreksata, potrebno je utvrditi razinu ostatnog metotreksata. Ukoliko je razina ostatnog metotreksata $> 0,5 \text{ }\mu\text{mol/L}$, dozu kalcijevog folinata potrebno je prilagoditi prema sljedećoj tablici:

Razina ostatnog metotreksata u krvi 48 sati nakon početka primjene metotreksata:	Dodatna doza kalcijevog folinata koja se daje svakih 6 sati kroz 48 sati ili dok se razine metotreksata ne spuste ispod $0,05 \text{ }\mu\text{mol/L}$:
$\geq 0,5 \text{ }\mu\text{mol/l}$	15 mg/m^2
$\geq 1,0 \text{ }\mu\text{mol/l}$	100 mg/m^2
$\geq 2,0 \text{ }\mu\text{mol/l}$	200 mg/m^2

U kombinaciji s 5-fluorouracilom u citotoksičnoj terapiji:

Primjenjuju se različiti režimi i različite doze, iako nije dokazano da je neka doza optimalna. Sljedeći režimi primjenjivani su u odraslih i starijih osoba u liječenju uznapredovalog ili metastatskog raka debelog crijeva i rektuma te su prikazani kao primjer. Nema podataka o primjeni ovih kombinacija u djece.

Dvomjesečni režim liječenja: Kalcijev folinat 200 mg/m^2 infuzijom u venu tijekom 2 sata, nakon toga bolus 400 mg/m^2 5-fluorouracila (5-FU) i 22-satna infuzija 5-FU (600 mg/m^2) 2 uzastopna dana, svaka 2 tjedna 1. i 2. dana.

Tjedni režim liječenja: Kalcijev folinat 20 mg/m^2 bolus injekcijom u venu ili 200 do 500 mg/m^2 kao infuzija u venu tijekom 2 sata sa 500 mg/m^2 5-fluorouracila kao bolus injekcija u venu u sredini ili na kraju infuzije kalcijevog folinata.

Mjesečni režim liječenja: Kalcijev folinat 20 mg/m^2 bolus injekcijom u venu ili 200 do 500 mg/m^2 kao infuzija u venu tijekom 2 sata i odmah nakon toga 425 ili 370 mg/m^2 5-fluorouracila kao bolus injekcija u venu tijekom pet uzastopnih dana.

Kod kombinirane terapije s 5-fluorouracilom, prilagodbe doze 5-fluorouracila i intervala liječenja mogu biti potrebne ovisno o stanju bolesnika, kliničkom odgovoru i toksičnosti koja ograničava dozu, kao što je navedeno u podacima o lijeku 5-fluorouracil. Nije potrebno smanjenje doze kalcijevog folinata.

O broju ponavljanih ciklusa koji će se primjenjivati odlučuje liječnik koji propisuje terapiju.

Antidot antagonistima folatne kiseline trimetreksatu, trimetoprimu i pirimetaminu:

Toksičnost trimetreksata:

- Prevencija: Kalcijev folinat treba davati svaki dan tijekom liječenja s trimetreksatom te tijekom 72 sata nakon primjene posljednje doze trimetreksata. Kalcijev folinat može se davati ili u venu u dozi od 20 mg/m² kroz 5 do 10 minuta svakih 6 sati do postizanja ukupne dnevne doze od 80 mg/m², ili peroralno podijeljeno u četiri doze od 20 mg/m² dnevno koje se daju u jednakim vremenskim intervalima. Dnevne doze kalcijevog folinata potrebno je prilagoditi ovisno o hematološkoj toksičnosti trimetreksata.
- Predoziranje (vjerojatnost pojave pri dozama trimetreksata iznad 90 mg/m² bez istodobne primjene kalcijevog folinata): nakon prekida terapije trimetreksatom, kalcijev folinat 40 mg/m² daje se u venu svakih 6 sati tijekom 3 dana.

Toksičnost trimetoprima:

- Nakon prekida primjene trimetoprima, dnevno se daje 3-10 mg kalcijevog folinata dok se ne postigne normalna krvna slika.

Toksičnost pirimetamina:

- U slučaju kada se liječi velikim dozama pirimetamina ili dugotrajno malim dozama, potrebno je istodobno davati kalcijev folinat u dozi od 5 do 50 mg/dan, na temelju rezultata pretrage periferne krvi.

2. NAČIN PRIMJENE

Kalcijev folinat smije se primijeniti samo u venu (i.v.) ili u mišić (i.m.). Kalcijev folinat Pliva namijenjen je za jednokratnu primjenu. Neiskorištenu otopinu potrebno je odmah ukloniti nakon početne uporabe.

Za intravensku infuziju, kalcijev folinat se prije primjene može razrijediti s preporučenim otopinama za infuziju, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom otopinom glukoze. Primjena kalcijeva folinata ovisi o individualnom režimu doziranja (vidjeti dio 2 „Drugi lijekovi i Kalcijev folinat Pliva“). U slučaju primjene u venu, ne smije se davati više od 160 mg kalcijevog folinata u minuti zbog sadržaja kalcija u otopini.

Prije primjene, mora se vizualno provjeriti bistrina sterilne otopine za injekciju/infuziju i integritet spremnika te jesu li prisutna onečišćenja ili gubitak boje. Otopina se smije koristiti samo ako je bistra, a spremnik neoštećen.

Sav neiskorišteni lijek i otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno propisima za zbrinjavanja medicinskog otpada.

3. INKOMPATIBILNOSTI

Kalcijev folinat Pliva se ne smije miješati ni s jednim drugim lijekom, osim ako nije utvrđena kompatibilnost.

Postoje podaci o inkompatibilnosti kalcijevog folinata u obliku otopine za injekcije i droperidola, fluorouracila, foskarneta i metotreksata u obliku otopine za injekcije.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 5 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kod direktnog dodavanja u štrcaljku kroz 5 minuta pri 25° C, a zatim centrifugiranje u trajanju od 8 minuta.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 10 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kada su lijekovi davani jedan za drugim u Y-mjesto bez ispiranja kraka Y-mjesta između injekcija.

Fluorouracil

Kalcijev folinat se ne smije miješati s 5-fluorouracilom u istoj otopini za infuziju zbog mogućnosti nastanka taloga. Utvrđena je inkompatibilnost fluorouracila 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, sa ili bez 5% glukoze u vodi, kada su miješani u različitim količinama i pohranjeni pri temperaturama od 4° C, 23° C, ili 32° C u spremnike od polivinil klorida.

Foskarnet

Foskarnet 24 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml: izvješteno je o stvaranju zamućene žute otopine.