

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Folinatna kiselina Kalceks 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 10 mg folinatne kiseline.
Jedna bočica od 5 ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 50 mg folinatne kiseline.
Jedna bočica od 10 ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 100 mg folinatne kiseline.
Jedna bočica od 20 ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 200 mg folinatne kiseline.
Jedna bočica od 30 ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 300 mg folinatne kiseline.
Jedna bočica od 50 ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 500 mg folinatne kiseline.
Jedna bočica od 100 ml otopine sadrži kalcijev folinat hidrat što odgovara 1000 mg folinatne kiseline.

Jedan mg folinatne kiseline odgovara 1,08 mg kalcijevog folinata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 3,15 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija).
Bistra, bezbojna ili žućkasta otopina, bez vidljivih čestica.
pH vrijednost između 6,5 i 8,5
Osmolalnost 260 – 310 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kalcijev folinat je indiciran:

- za smanjenje toksičnosti i neutralizaciju djelovanja antagonista folatne kiseline, kao što je metotreksat kod citotoksične terapije i predoziranja u odraslih i djece. Kod citotoksične terapije, ovaj postupak poznat je kao "pomoć s kalcijevim folinatom" (engl. *calcium folinate rescue*);
- u kombinaciji s 5-fluorouracilom kod citotoksične terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Pomoć s kalcijevim folinatom u terapiji metotreksatom

Budući da režim pomoći s kalcijevim folinatom jako ovisi o doziranju i načinu primjene srednjih i visokih doza metotreksata, protokol metotreksata odredit će režim doziranja kod pomoći s kalcijevim folinatom. Stoga je najbolje koristiti se važećim protokolom 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, starijih osoba te djece:

Pomoć s kalcijevim folinatom primjenjuje se parenteralno u bolesnika sa sindromima malapsorpcije ili drugim poremećajima probavnog sustava gdje nije osigurana crijevna apsorpcija. Doze iznad 25 – 50 mg potrebno je davati parenteralno zbog mogućnosti zasićenja apsorpcije kalcijevog folinata u crijevima.

Primjena pomoći s kalcijevim folinatom potrebna je kada se metotreksat daje u dozama većim od 500 mg/m² površine tijela, i potrebno ju je razmotriti kod doza 100 – 500 mg/m² površine tijela. Doziranje i trajanje pomoći s kalcijevim folinatom, 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 – 12 mg/m²) i daje se 12 – 24 sata (najkasnije 24 sata) nakon početka infuzije metotreksata. Ista doza se daje svakih 6 sati kroz period od 72 sata. Nakon nekoliko parenteralnih doza, liječenje se može zamijeniti s peroralnom primjenom.

Osim primjene kalcijevog folinata, sastavni dio liječenja pomoći s kalcijevim folinatom su mjere koje osiguravaju brzo izlučivanje metotreksata (održavanje povećanog izlučivanja mokraće i alkalizacija mokraće). Nužno je pratiti funkciju bubrega svakodnevnim mjerenjima razine kreatinina u serumu.

Nakon 48 sati od početka davanja infuzije metotreksata, potrebno je mjeriti razinu ostatnog metotreksata. Ako je razina ostatnog metotreksata > 0,5 mikromol/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 primjenjuje svakih 6 sati kroz 48 sati ili dok razine metotreksata nisu ispod 0,05 mikromol/l:
≥ 0,5 mikromol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 mikromol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 mikromol/l	200 mg/m ²

U kombinaciji s 5-fluorouracilom kod citotoksične terapije

Primjenjuju se različiti režimi i različite doze, iako nije dokazano da je neka doza optimalna.

Sljedeći režimi primjenjivani su kod odraslih i starijih osoba u liječenju uznapredovanog ili metastatskog raka debelog crijeva i rektuma te su prikazani kao primjer. Nema podataka o primjeni ovih kombinacija kod djece:

Režim dva puta mjesečno: Kalcijev folinat 200 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 2 sata, nakon toga intravenski bolus 400 mg/m² 5-fluorouracila i 22-satna intravenska infuzija 5-fluorouracila (600 mg/m²) tijekom 2 uzastopna dana, svaka 2 tjedna 1. i 2. dana.

Tjedni režim: Kalcijev folinat intravenski bolus od 20 mg/m² ili 200 do 500 mg/m² kao intravenska infuzija tijekom perioda od 2 sata sa 500 mg/m² 5-fluorouracila kao intravenski bolus u sredini ili na kraju infuzije kalcijevog folinata.

Mjesečni režim: Kalcijev folinat intravenski bolus od 20 mg/m² ili 200 do 500 mg/m² kao intravenska infuzija tijekom perioda od 2 sata i odmah nakon toga 425 ili 370 mg/m² 5-fluorouracila kao intravenski bolus tijekom pet uzastopnih dana.

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

O broju ponavljanih ciklusa koji će se primjenjivati odlučuje liječnik.

Antidot antagonistima folatne kiseline trimetreksatu, trimetoprimu i pirimetaminu

Toksičnost trimetreksata:

- Prevencija: Kalcijev folinat nužno je primjenjivati svaki dan tijekom liječenja s trimetreksatom te tijekom 72 sata nakon primjene posljednje doze trimetreksata. Kalcijev folinat može se davati ili intravenskim putem u dozi od 20 mg/m² kroz 5 do 10 minuta svakih 6 sati do ukupne dnevne doze od 80 mg/m², ili peroralno u četiri doze od 20 mg/m² koje se primjenjuju u jednakim vremenskim intervalima. Dnevne doze kalcijevog folinata potrebo je prilagoditi ovisno o hematološkoj toksičnosti trimetreksata.
- Predoziranje (moguće pojavljivanje pri dozama trimetreksata iznad 90 mg/m² bez istodobne primjene kalcijevog folinata): nakon prekida primjene trimetreksata, kalcijev folinat od 40 mg/m² daje se intravenski svakih 6 sati tijekom 3 dana.

Toksičnost trimetoprima:

- Nakon prekida primjene trimetoprima, primjenjuje se 3 – 10 mg/dan kalcijevog folinata dok se ne uspostavi normalan broj krvnih stanica.

Toksičnost pirimetamina:

- U slučajevima liječenja velikim dozama pirimetamina ili dugotrajno malim dozama, potrebno je istodobno primjenjivati kalcijev folinat od 5 do 50 mg/dan, na temelju rezultata slike periferne krvi.

Način primjene

Za intravensku ili intramuskularnu primjenu.

U slučaju intravenske primjene, ne smije se injektirati više od 160 mg kalcijevog folinata u minuti zbog sadržaja kalcija u otopini.

Za intravensku infuziju, Folinatna kiselina Kalceks može se razrijediti prije primjene. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Perniciozna anemija ili druge anemije zbog nedostatka vitamina B₁₂.

Za podatke o primjeni kalcijevog folinata s metotreksatom ili 5-fluorouracilom tijekom trudnoće i dojenja, vidjeti dio 4.6 i Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže metotreksat i 5-fluorouracil.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kalcijev folinat smije se primjenjivati samo u obliku intramuskularne ili intravenske injekcije i ne smije se primjenjivati intratekalno. Kad se kalcijev folinat primjenjivao intratekalno, nakon čega je uslijedilo intratekalno predoziranje metotreksatom, prijavljeni su smrtni slučajevi.

Općenito

Kalcijev folinat treba primjenjivati s metotreksatom ili 5-fluorouracilom samo pod izravnim nadzorom iskusnog liječnika u primjeni lijekova za kemoterapiju.

Liječenje kalcijevim folinatom može prikriti znakove perniciozne anemije ili drugih anemija izazvanih nedostatkom vitamina B₁₂.

Brojni citotoksični lijekovi – posredni ili neposredni inhibitori sinteze DNK – dovode do makrocitoze (hidroksikarbamid, citarabin, merkaptopurin, tiogvanin). Takva makrocitoza ne smije se liječiti kalcijevim folinatom.

U bolesnika s epilepsijom koji se liječe fenobarbitalom, fenitoinom, primidonom i sukcinimidima postoji opasnost od povećane učestalosti napadaja zbog smanjenja koncentracija antiepileptičkih lijekova u plazmi. Preporučuje se kliničko praćenje, eventualno mjerenje koncentracija u plazmi te, ako je potrebno, prilagodba doze lijeka protiv epilepsije tijekom primjene kalcijevog folinata i nakon prekida primjene (vidjeti dio 4.5).

Kalcijev folinat/5-fluorouracil

Kalcijev folinat može povećati rizik od toksičnosti 5-fluorouracila, osobito u starijih ili oslabjelih bolesnika. Najčešće pojave koje mogu ograničavati dozu su leukopenija, mukozitis, stomatitis i/ili proljev. Kada se kalcijev folinat i 5-fluorouracil primjenjuju u kombinaciji, treba se još više smanjiti doziranje 5-fluorouracila u slučajevima toksičnosti, nego kada se primjenjuje samo 5-fluorouracil.

Kombinirano liječenje 5-fluorouracil/kalcijev folinat ne smije se niti započeti niti održavati u bolesnika sa simptomima toksičnosti probavnog sustava, bez obzira na težinu, dok svi ti simptomi potpuno ne nestanu.

Budući da proljev može biti znak toksičnosti probavnog sustava, bolesnici s proljevom moraju se pažljivo nadzirati sve dok simptomi potpuno ne nestanu, jer može doći do brzog kliničkog pogoršanja koje dovodi do smrti. U slučaju pojave proljeva i/ili stomatitisa, preporučuje se smanjiti dozu 5-fluorouracila dok simptomi potpuno ne nestanu.

Stariji bolesnici i oni koji su lošeg fizičkog stanja zbog svojih bolesti, osobito su skloni tim toksičnostima. Stoga je potrebno posvetiti posebnu pozornost liječenju tih bolesnika.

Kod starijih bolesnika i bolesnika koji su prethodno primili terapiju zračenjem, preporučuje se započeti liječenje sniženom dozom 5-fluorouracila.

Kalcijev folinat ne smije se miješati s 5-fluorouracilom u istoj intravenskoj injekciji ili infuziji. Potrebno je nadzirati razine kalcija u bolesnika koji primaju kombinirano liječenje 5-fluorouracil/kalcijev folinat te je nužno osigurati dopunu kalcijem, ako su razine kalcija niske.

Kalcijev folinat/metotreksat

Za specifične pojedinosti o smanjenju toksičnosti metotreksata, proučiti Sažetak opisa svojstava lijeka za metotreksat.

Kalcijev folinat nema učinka na ne-hematološke toksičnosti metotreksata, kao što je nefrotoksičnost, koja je posljedica taloženja metotreksata i/ili metabolita u bubrežima. Kod bolesnika u kojih nastupi odgođeno rano izlučivanje metotreksata postoji veća vjerojatnost razvoja reverzibilnog zatajenja bubrega te svih toksičnosti povezanih s metotreksatom (molimo proučiti Sažetak opisa svojstava lijeka za metotreksat). Prisustvo od prije postojeće ili metotreksatom izazvane insuficijencije bubrega potencijalno je povezano s odgođenim izlučivanjem metotreksata i može povećati potrebu za većim dozama ili produženom primjenom kalcijevog folinata.

Prevelike doze kalcijevog folinata moraju se izbjegavati, jer to može smanjivati antitumorske aktivnosti metotreksata, osobito kod tumora središnjeg živčanog sustava u kojih se kalcijev folinat nakuplja nakon ponovljenih ciklusa liječenja.

Otpornost na metotreksat kao rezultat smanjenog prijenosa kroz membranu također podrazumijeva otpornost na pomoć kalcijevim folinatom, budući da oba lijeka dijele isti sustav prijenosa.

Slučajno predoziranje antagonistom folata, kao što je metotreksat, mora se liječiti kao hitan slučaj. Kako se povećava vremenski interval između primjene metotreksata i pomoći kalcijevim folinatom, smanjuje se učinkovitost kalcijevog folinata na neutralizaciju toksičnosti.

Kada laboratorijski nalazi ne pokazuju normalne vrijednosti ili se opaze kliničke toksičnosti, uvijek je nužno razmotriti mogućnost da bolesnik uzima i druge lijekove koji su u interakciji s metotreksatom (npr. lijekovi koji mogu ometati izlučivanje metotreksata ili vezanje na serumske proteine).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 3,15 mg natrija po ml otopine, što odgovara 0,16 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kada se kalcijev folinat primjenjuje zajedno s antagonistom folatne kiseline (npr. kotrimoksazolom, pirimetaminom, ostalim antibioticima s antifolatinim učinkom, metotreksatom), djelotvornost antagonista folatne kiseline može biti ili smanjena ili potpuno neutralizirana.

Kalcijev folinat može umanjiti učinak antiepileptika: fenobarbitala, fenitoina, primidona i sukcinimida, te može povećati učestalost napadaja (može se zamijetiti smanjenje razina antikonvulzivnih lijekova u plazmi koji su induktori enzima, zbog ubrzanja jetrenog metabolizma, budući da su folinati jedni od ko-čimbenika) (vidjeti dio 4.4).

Pokazano je da istodobna primjena kalcijevog folinata i 5-fluorouracila povećava djelotvornost i toksičnost 5-fluorouracila (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana klinička ispitivanja u trudnica ili dojilja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Međutim, nema naznaka da kalcijev folinat izaziva štetne učinke, ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Tijekom trudnoće, metotreksat se smije primjenjivati samo ako postoje striktno indikacije, pri čemu se mora procijeniti korist primjene lijeka za majku u odnosu na moguće opasnosti za plod. Ukoliko je potrebno provoditi liječenje metotreksatom ili nekim antagonistom folinata usprkos trudnoći, ne postoje ograničenja što se tiče primjene kalcijevog folinata za smanjenje toksičnosti ili neutralizaciju učinaka.

Primjena 5-fluorouracila općenito je kontraindicirana tijekom trudnoće te je kontraindicirana tijekom dojenja; to se također odnosi i na kombiniranu primjenu kalcijevog folinata i 5-fluorouracila.

Molimo također proučite Sažetke opisa svojstava lijeka za lijekove koji sadrže metotreksat, druge antagoniste folata ili 5-fluorouracil.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kalcijev folinat u majčino mlijeko. Kalcijev folinat može se uzimati tijekom dojenja kada se to smatra neophodnim prema terapijskim indikacijama.

Plodnost

Kalcijev folinat je međuproizvod u metabolizmu folatne kiseline i prirodno se pojavljuje u organizmu. Nisu provedena ispitivanja s kalcijevim folinatom na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema dokaza o utjecaju kalcijevog folinata na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Učestalost nuspojava navedena je prema MedDRA prema sljedećem: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Sve terapijske indikacije

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: alergijske reakcije uključujući anafilaktoidne/anafilaktičke reakcije, urtikarija.

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: nesаница, agitacija i depresija nakon primjene visokih doza.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko: povećanje učestalosti napadaja kod bolesnika s epilepsijom (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji probavnog sustava

Rijetko: poremećaji probavnog sustava nakon primjene visokih doza.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN).

Kod bolesnika koji su primali kalcijev folinat u kombinaciji s drugim lijekovima, za koje je poznato da su povezani s ovim stanjima; neki slučajevi mogu biti smrtonosni. Ne može se isključiti doprinos kalcijevog folinata u pojavnosti SJS/TEN.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: vrućica.

Samo terapija u kombinaciji s 5-fluorouracilom

Općenito, profil sigurnosti uglavnom ovisi o primijenjenom režimu 5-fluorouracila zbog povećavanja toksičnosti koje izaziva 5-fluorouracil.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često: zatajenje koštane srži uključujući smrtne slučajeve.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Nepoznato: hiperamonemija.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: palmarno-plantarna eritrodizesteziya.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: mukozitis, uključujući stomatitis i heilitis. Pojavili su se smrtni slučajevi kao rezultat mukozitisa.

Mjesečni režim

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: mučnina, povraćanje i proljev.

Nema povećanja drugih toksičnosti koje izaziva 5-fluorouracil (npr. neurotoksičnost).

Tjedni režim

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: proljev s višim stupnjevima toksičnosti i dehidracija, koji dovode do potrebe hospitalizacije, pa čak i smrti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o posljedicama kod bolesnika koji su primali znatno veće doze kalcijevog folinata od preporučenih doziranja. Međutim, prevelike količine kalcijevog folinata mogu poništiti kemoterapijski učinak antagonista folatne kiseline.

U slučaju predoziranja kombinacijom lijekova 5-fluorouracil i kalcijev folinat, mora se postupiti sukladno uputama za predoziranje za 5-fluorouracilom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Detoksificirajuća sredstva kod antineoplastičnog liječenja, ATK oznaka: V03AF03

Kalcijev folinat je kalcijeva sol 5-formil tetrahidrofolatne kiseline. To je aktivni metabolit folinatne kiseline te bitan koenzim za sintezu nukleinske kiseline u terapiji citostaticima.

Kalcijev folinat često se koristi za smanjenje toksičnosti i neutralizaciju djelovanja antagonista folata, poput metotreksata. Kalcijev folinat i antagonisti folata dijele isti sustav prijenosa kroz membrane i natječu se za prijenos u stanice, stimulirajući efluks antagonista folata. Kalcijev folinat također štiti stanice od prekomjernih učinaka antagonista folata povećavanjem zaliha reduciranih folinata. Kalcijev folinat služi kao unaprijed smanjeni izvor H4 folata; stoga može zaobići blokadu antagonista folata i osigurati izvor za razne koenzimske oblike folatne kiseline.

Kalcijev folinat se također često koristi kod biokemijske modulacije fluoropiridina (5-fluorouracila) za pojačanje njegove citotoksične aktivnosti. 5-fluorouracil inhibira timidilat sintazu, ključni enzim koji sudjeluje u biosintezi pirimidina, te kalcijev folinat potiče inhibiciju timidilat sintaze povećavanjem unutarstaničnih zaliha folata, tako stabilizirajući kompleks 5-fluorouracil-timidilat sintaze i povećavajući aktivnost.

Konačno, intravenski oblik kalcijevog folinata može se primjenjivati za sprječavanje i liječenje nedostatka folata, kada se to ne može spriječiti ili ispraviti peroralnom primjenom folatne kiseline. To može biti slučaj kod potpune parenteralne prehrane i teških poremećaja malapsorpcije. Indiciran je i za liječenje megaloblastične anemije uslijed nedostatka folatne kiseline, kada peroralna primjena nije moguća.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intramuskularne primjene vodene otopine, sistemska raspoloživost usporediva je s intravenskom primjenom. Ipak, postižu se niže vršne razine u serumu (C_{max}).

Distribucija

Volumen distribucije folinatne kiseline nije poznat. Vršne razine u serumu ishodne tvari (D/L-5-formil-tetrahidrofolatna kiselina, folinatna kiselina) postižu se 10 minuta nakon intravenske primjene.

Površine ispod krivulje (AUC) za L-5-formil-THF i 5-metil-THF bile su $28,4 \pm 3,5$ mg.min/l i 129 ± 112 mg.min/l nakon doze od 25 mg. Inaktivni D-izomer prisutan je u višim koncentracijama nego L-5-formil-tetrahidrofolat.

Biotransformacija

Kalcijev folinat je racemat gdje je L-oblik (L-5-formil-tetrahydrofolat, L-5-formil-THF) aktivni enantiomer. Glavni metabolički proizvod folinatne kiseline je 5-metil-tetrahydrofolatna kiselina (5-metil-THF), koja se pretežno proizvodi u jetri i sluznici crijeva.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je 32 – 35 minuta za aktivni L-oblik, odnosno 352 – 485 minuta za inaktivni D-oblik. Ukupno konačno poluvrijeme aktivnih metabolita je oko 6 sati (nakon intravenske i intramuskularne primjene). 80 – 90 % izlučuje se mokraćom (inaktivni metaboliti 5- i 10-formil-tetrahydrofolata), a 5 – 8 % stolicom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, karcinogenosti, plodnosti i pre-/postnatalnog razvoja s kalcijevim folinatom.

Ispitivanja embrio-fetalne reprodukcije toksičnosti provedena su na štakorima i kunićima. Štakori su dobili dozu do 1 800 mg/m² što je 9 puta više od najveće preporučene doze za ljude, a kunići su dobili dozu do 3 600 mg/m² što je 18 puta više od najveće preporučene doze za ljude. U štakora nije zabilježena toksičnost za embrij i fetus. Kod maksimalne doze u kunića došlo je do povećanja embrionalne resorpcije i nije bilo drugih štetnih učinaka na razvoj embrija i fetusa. Nije primijećena resorpcija u skupinama s dozom 6 puta većom od najveće preporučene doze za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Prijavljene su inkompatibilnosti kalcijevog folinata u obliku injekcije te droperidola, 5-fluorouracila, foskarneta i metotreksata u obliku injekcije.

Droperidol

- 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.
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcijevim folinatom 10 mg/0,5 ml, trenutno taloženje kada su lijekovi injektirani jedan za drugim u Y-mjesto bez ispiranja kraka Y-mjesta između injekcija.

Fluorouracil

Kalcijev folinat ne smije se miješati s 5-fluorouracilom u istoj otopini za infuziju zbog mogućnosti nastanka taloga. Fluorouracil 50 mg/ml s kalcijevim folinatom 20 mg/ml, s ili bez glukoze 50 mg/ml (5%) otopine za injekcije, pokazao je inkompatibilnost kada se miješao u različitim količinama i čuvao pri temperaturama od 4 °C, 23 °C ili 32 °C u spremnicima od polivinil klorida.

Foskarnet

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

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon otvaranja bočice: lijek je potrebno odmah iskoristiti.

Rok valjanosti nakon razrjeđenja

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon otvaranja bočice i razrjeđenja dokazana je za 4 dana na temperaturi od 25 °C (zaštićena od svjetlosti) i na temperaturi od 2 do 8 °C nakon razrjeđenja s natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9%) otopinom za injekcije.

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni lijek treba upotrebiti odmah. Ako se ne upotrebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik i normalno ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon otvaranja bočice i razrjeđenja dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C nakon razrjeđenja s glukozom 50 mg/ml (5%) otopinom za injekciju.

S mikrobiološkog gledišta, razrijeđeni lijek treba upotrebiti odmah osim ako metoda otvaranja/razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobne kontaminacije. Ako se ne upotrebi odmah, za vrijeme i uvjete čuvanja prije uporabe odgovoran je korisnik.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml ili 100 ml otopine punjene u prozirne staklene bočice zatvorene s gumenim čepom od bromobutila i zabrtvljene s aluminijskom „flip-off“ kapicom. Bočice su pakirane u kutije.

Veličine pakiranja:

1, 5 ili 10 bočica od 5 ml

1 ili 10 bočica od 10 ml

1 ili 10 bočica od 20 ml

1 ili 10 bočica od 30 ml

1 ili 10 bočica od 50 ml

1 ili 10 bočica od 100 ml

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu uporabu.

Otopinu je potrebno vizualno pregledati prije upotrebe. Ne koristiti ukoliko postoje vidljivi znakovi propadanja (npr. čestice). Moraju se koristiti samo bistre otopine, bez vidljivih čestica.

Razrjeđenje za intravensku infuziju

Kako biste primijenili dozu za bolesnika, aseptički povucite odgovarajuću količinu Folinatna kiselina Kalceks 10 mg/ml otopine za injekciju/infuziju iz bočice, potom je razrijedite s bilo kojom odgovarajućom otopinom spomenutom ispod.

Za uvjete čuvanja i rok valjanosti nakon razrjeđenja, vidjeti dio 6.3.

Za intravensku infuziju može se razrijediti s:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9%) otopinom za injekciju;
- glukoza 50 mg/ml (5%) otopinom za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvija

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-418598764

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -