

Sp. zn. sukls196531/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calcium Folate Sandoz 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje acidum folinicum 10 mg jako calcii folinas hydricus.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml injekčního/infuzního roztoku obsahuje 3,3 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý, nažloutlý roztok, prakticky prostý zákalu a cizích částic s pH 7,0 – 8,6 a osmolaritou 275 mOsm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kalcium-folinát je indikován

- ke zmírnění toxických účinků a neutralizaci působení antagonistů kyseliny listové, jako je methotrexát, při cytotoxické léčbě a předávkování u dospělých i dětí. Při cytotoxické léčbě je tento postup běžně znám jako „ochranná léčba kalcium-folinátem“.
- v kombinaci s 5-fluoruracilem při cytotoxické léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Ochranná léčba kalcium-folinátem při léčbě methotrexátem:

Ohledně dávkování a způsobu podání kalcium-folinátu viz používaný středně dávkový nebo vysoko dávkový protokol podávání methotrexátu. Dávkovací režim ochranné léčby kalcium-folinátem bude určen protokolem podávání methotrexátu, protože je silně závislý na dávkování a způsobu podání středně dávkového nebo vysoko dávkového protokolu podávání methotrexátu.

Pro ilustraci režimů používaných u dospělých, starších pacientů a dětí mohou sloužit následující pokyny:

U pacientů s malabsorpčním syndromem nebo jinými gastrointestinálními poruchami, kde není zajištěna enterální absorpce, musí být ochranná léčba kalcium-folinátem prováděna parenterálně. Kvůli saturovatelné enterální absorpci kalcium-folinátu musí být parenterálně podávány dávky 25 až 50 mg.

Ochranná léčba kalcium-folinátem je nezbytná, pokud se methotrexát podává v dávkách překračujících 500 mg/m² tělesného povrchu, přičemž je nutné ji zvažovat při dávce methotrexátu ve výši 100 až 500 mg/m² tělesného povrchu.

Dávkování a délka ochranné léčby kalcium-folinátem primárně závisí na typu léčby methotrexátem a jeho dávkování, výskytu symptomů toxicity a na individuální exkreční kapacitě methotrexátu. Zpravidla je první dávka kalcium-folinátu 15 mg (6 až 12 mg/m²) a podává se 12 až 24 hodin (nejpozději 24 hodin) po začátku infuze methotrexátu. Stejná dávka se podává každých 6 hodin po dobu 72 hodin. Po několika parenterálních dávkách lze přejít na perorální formu.

Nedílnou součástí ochranné léčby kalcium-folinátem je vedle podávání kalcium-folinátu zajištění rychlé exkrece methotrexátu (udržování vysoké produkce moči a její alkalinizace). Funkce ledvin musí být denně sledována měřením sérových hladin kreatininu.

Zbytková hladina methotrexátu v krvi musí být změřena 48 hodin po začátku infuze methotrexátu. Pokud je hladina zbytkového methotrexátu > 0,5 μmol/l, musí být dávkování kalcium-folinátu upraveno dle následující tabulky:

Zbytková hladina methotrexátu v krvi 48 hodin po zahájení podávání methotrexátu	Dodatečná dávka kalcium-folinátu, která musí být podávána každých 6 hodin po dobu 48 hodin, nebo dokud hladina methotrexátu neklesne pod 0,05 μmol/l
≥ 0,5 μmol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 μmol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 μmol/l	200 mg/m ²

V kombinaci s 5-fluoruracilem při cytotoxické léčbě:

Používají se různá dávkovací schémata a různé dávky, nicméně žádné optimální dávkování ani dávkovací schéma stanoveny nebyly.

Následující dávkovací schémata používaná při léčbě dospělých a starších pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem se uvádějí jako příklady. O používání kalcium-folinátu v kombinaci s 5-fluoruracilem u dětí nejsou žádné údaje:

Dvouměsíční dávkovací schéma:

200 mg/m² kalcium-folinátu podávaného intravenózní infuzí během dvou hodin a následně bolus 400 mg/m² 5-fluoruracilu a 22hodinová infuze 5-fluoruracilu (600 mg/m²) ve dvou po sobě jdoucích dnech, každé dva týdny v den 1 a 2.

Týdenní dávkovací schéma:

20 mg/m² kalcium-folinátu podaného jako intravenózní bolus nebo 200 až 500 mg/m² kalcium-folinátu podaného intravenózní infuzí během dvou hodin, plus 500 mg/m² 5-fluoruracilu podaného jako intravenózní bolus uprostřed nebo na konci infuze kalcium-folinátu.

Měsíční dávkovací schéma:

20 mg/m² kalcium-folinátu bolusovou intravenózní injekcí nebo 200 až 500 mg/m² intravenózní infuzí během dvou hodin, okamžitě následované jednorázovou dávkou 425 nebo 370 mg/m² 5-fluoruracilu bolusovou intravenózní injekcí během pěti po sobě jdoucích dnů.

Při použití kalcium-folinátu v kombinaci s 5-fluoruracilem může být nezbytné přizpůsobit dávku 5-fluoruracilu a interval bez terapie v závislosti na stavu pacienta, klinické odezvě a dávku limitující toxicitě tak, jak je to uvedeno v informaci o přípravku obsahujícím 5-fluoruracil. Snížení dávky kalcium-folinátu není nutné.

Určení počtu opakování terapeutických cyklů je na rozhodnutí klinického lékaře.

Antidotum antagonistů kyseliny listové trimetrexátu, trimethoprimu a pyrimethaminu:

Toxicita trimetrexátu:

- Prevence: kalcium-folinát se má podávat během léčby s trimetrexátem každý den a 72 hodin po poslední dávce trimetrexátu. Kalcium-folinát může být podáván buď intravenózně v dávce 20 mg/m² po dobu 5 až 10 minut každých 6 hodin do celkové denní dávky 80 mg/m² nebo perorálně ve čtyřech dávkách 20 mg/m² podaných ve stejných časových intervalech. Denní dávky kalcium-folinátu by měly být upraveny v závislosti na hematologické toxicitě trimetrexátu.
- Předávkování (možné u dávek trimetrexátu nad 90 mg/m² bez současného podávání kalcium-folinátu): po dokončení podávání trimetrexátu se podává kalcium-folinát 40 mg/m² intravenózně každých 6 hodin po dobu 3 dnů.

Toxicita trimethoprimu:

- Po přerušení podávání trimethoprimu se podává denně 3 až 10 mg kalcium-folinátu, dokud se neupraví krevní obraz.

Toxicita pyrimethaminu:

- V případě podávání vysokých dávek pyrimethaminu nebo při prodloužené léčbě nižšími dávkami se má současně podávat kalcium-folinát v množství 5 až 50 mg denně, a to na základě výsledků krevního obrazu z periferní krve.

Způsob podání:

Kalcium-folinát se smí podávat pouze intramuskulární nebo intravenózní injekcí a nesmí se podávat intratekálně.

Po intratekálním podání kyseliny folinové, které následovalo po intratekálním předávkování methotrexátu, bylo hlášeno úmrtí.

Při intravenózním podání se za minutu nesmí podat více než 160 mg kalcium-folinátu, a to kvůli obsahu kalcia v roztoku.

Při intravenózní infuzi lze před použitím kalcium-folinát naředit 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy. Pokyny k ředění přípravku před podáním naleznete v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kalcium-folinát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Perniciózní anemie nebo jiné druhy anemií vzniklé na základě nedostatku vitamínu B₁₂.

Pokud jde o podávání kalcium-folinátu s methotrexátem nebo 5-fluoruracilem během těhotenství a kojení, viz bod 4.6 a souhrny údajů o přípravku obsahující methotrexát a 5-fluoruracil.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kalcium-folinát se smí podávat pouze intramuskulární nebo intravenózní injekcí a nesmí se podávat intratekálně.

Po intratekálním podání kyseliny folinové, které následovalo po intratekálním předávkování methotrexátu, bylo hlášeno úmrtí.

Obecné poznámky:

Kalcium-folinát se s methotrexátem nebo 5-fluoruracilem smí používat pouze pod přímým dohledem klinika se zkušenostmi s používáním protinádorových chemoterapeutik.

Léčba kalcium-folinátem může maskovat perniciózní anemii a ostatní druhy anemií vzniklých na základě nedostatku vitamínu B₁₂.

Používání mnoha cytotoxických přípravků (přímých nebo nepřímých inhibitorů syntézy DNA, jako je hydroxykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, thioguanin) vede k makrocytóze. Taková makrocytóza nesmí být kyselinou folinovou léčena.

U pacientů s epilepsií léčených fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem a sukcinimidy je riziko zvýšeného výskytu záchvatů vlivem snížení plasmatických koncentrací antiepileptik. Během podávání kalcium-folinátu a po jeho přerušení se doporučuje klinické sledování, případné sledování plasmatických koncentrací, a jestliže je to nutné, úprava dávek antiepileptik (viz také bod 4.5).

Kalcium-folinát/5-fluoruracil

Kalcium-folinát může zvýšit riziko toxicity 5-fluoruracilu, obzvláště u starších nebo oslabených pacientů. Nejčastějšími projevy jsou leukopenie, mukositida, stomatitida a/nebo průjem, které mohou omezovat dávku. Jestliže se kalcium-folinát a 5-fluoruracil podávají společně, musí se v případech projevů toxicity dávka 5-fluoruracilu snížit více, než když se 5-fluoruracil podává samostatně. Kombinovaná léčba 5-fluoruracilem/kalcium-folinátem nesmí být zahájena ani udržována u pacientů s příznaky gastrointestinální toxicity bez ohledu na jejich závažnost, až do doby jejich úplného vymizení.

Protože průjem může být projevem gastrointestinální toxicity, pacienti, kteří mají průjem, musí být pečlivě sledováni až do doby jeho úplného vymizení, protože může dojít k rychlému klinickému zhoršení vedoucímu až k úmrtí. Jestliže se objeví průjem a/nebo stomatitida, doporučuje se snížit dávku 5-fluoruracilu, dokud příznaky zcela nevymizí. Starší pacienti a pacienti se sníženou fyzickou výkonností způsobenou jejich onemocněním jsou k těmto toxicitám zvláště náchylní. Proto se jejich léčbě musí věnovat zvláštní pozornost.

U starších pacientů a pacientů, kteří se podrobili předběžné radioterapii, se doporučuje zahájit léčbu sníženou dávkou 5-fluoruracilu.

Kalcium-folinát se s 5-fluoruracilem obecně nesmí mísit ve stejné intravenózní injekci nebo infuzi. Více informací naleznete v bodě 6.2.

U pacientů, kteří dostávají kombinovanou léčbu 5-fluoruracilem/kalcium-folinátem, musí být sledována hladina kalcia a v případě nízkých hladin musí být doplněna.

Kalcium-folinát/methotrexát

Podrobnosti o snížení toxicity methotrexátu naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícím methotrexát.

Kalcium-folinát nemá vliv na nehematologické toxicity methotrexátu, jako je nefrotoxicita vyplývající z precipitace methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v ledvinách. U pacientů, u nichž došlo k opožděnému počátečnímu vylučování methotrexátu, se pravděpodobně vyvine reverzibilní renální selhání a další toxicity spojené s methotrexátem (přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku obsahujícím methotrexát). Stávající či methotrexátem vyvolaná renální insuficience bývá často spojena s opožděným vylučováním methotrexátu, což může zvýšit potřebu podávání vyšších dávek kalcium-folinátu nebo prodloužení doby jeho podávání.

Je nutné se vyhnout aplikaci příliš vysokých dávek kalcium-folinátu, protože tak může být oslabeno protinádorové působení methotrexátu, zvláště u nádorů CNS, kde se po opakovaných léčebných kúrách kalcium-folinát hromadí.

Rezistence vůči methotrexátu jako výsledek sníženého membránového transportu zahrnuje také rezistenci vůči ochranné léčbě kyselinou folinovou, protože oba tyto léky sdílejí stejný transportní systém.

Náhodné předávkování antagonisty folinátu, jako je methotrexát, musí být léčeno jako bezodkladná příhoda. S prodlužováním časového intervalu mezi podáním methotrexátu a ochrannou léčbou kalcium-folinátem se snižuje účinnost kalcium-folinátu při potlačování toxicity.

V případě výskytu abnormálních laboratorních výsledků nebo při projevech toxicity je vždy nutné zvážit možnost, že pacient užívá další léky interagující s methotrexátem (např. léky, které mohou interferovat s vylučováním methotrexátu nebo s jeho vazbou na sérový albumin).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,3 mg (0,14 mmol) sodíku na ml.

Dávky nižší než 7 ml (70 mg):

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg), tj. v zásadě bez sodíku.

Pro maximální jednotlivé dávky 500 mg/m², tzn. 850 mg (při průměrném povrchu lidského těla 1,7 m²):

Tento léčivý přípravek obsahuje 280,5 mg sodíku v 85 ml dávky, což odpovídá 14 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud se kalcium-folinát kombinuje s antagonistou kyseliny listové (např. kotrimoxazolem, pyrimethaminem), účinnost antagonisty kyseliny listové se může buď snížit, nebo zcela neutralizovat.

Kalcium-folinát může snížit účinky antiepileptických látek: fenobarbitalu, primidonu, fenytoinu a sukcinimidů, přičemž může zvýšit četnost výskytu záchvatů (může být pozorováno snížení hladin enzymatických induktorů protikřečových léků, protože jaterní metabolismus je zvýšený, jelikož foláty jsou jedním ze kofaktorů) (viz také body 4.4 a 4.8).

Bylo prokázáno, že současné podávání kalcium-folinátu s 5-fluoruracilem zesiluje jak účinnost, tak toxicitu 5-fluoruracilu (viz také body 4.2, 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Odpovídající a dobře kontrolované klinické studie prováděné u těhotných a kojících žen nejsou k dispozici. S kalcium-folinátem se neprováděly žádné reprodukční studie toxicity na zvířatech. Nejsou žádné známky, že by kyselina folinová podávaná v těhotenství vyvolávala škodlivé účinky. Během těhotenství smí být methotrexát podáván pouze v jasně indikovaných případech, kdy prospěšné účinky léku pro matku převáží nad možnými riziky pro plod. Pokud léčba methotrexátem nebo jinými antagonisty kyseliny listové probíhá navzdory těhotenství nebo kojení, není podávání kalcium-folinátu nijak omezeno, protože jeho podávání snižuje toxicitu nebo působí proti účinkům takové léčby.

Podávání 5-fluoruracilu je v době těhotenství a kojení obecně kontraindikováno; to se týká také kombinovaného podávání kalcium-folinátu s 5-fluoruracilem.

Pročtěte si, prosím, také souhrny údajů o přípravcích obsahujících methotrexát, další antagonisty folátů a 5-fluoruracil.

Kojení

Není známo, zda se kalcium-folinát vylučuje do mateřského mléka. Pokud se to s ohledem na léčebné indikace považuje za nezbytné, může být kalcium-folinát během kojení podáván.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by kalcium-folinát ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tento seznam je sestaven podle třídy orgánových systémů, preferovaných termínů MedDRA a četností podle následujících kategorií četnosti:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Obě terapeutické indikace:

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: alergické reakce, včetně anafylaktoidních/anafylaktických reakcí a kopřivky.

Psychiatrické poruchy

Vzácné: insomnie, agitovanost a deprese po vysokých dávkách.

Poruchy nervového systému

Vzácné: zvýšená četnost záchvatů u epileptiků (viz také bod 4.5).

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: gastrointestinální poruchy po vysokých dávkách.

Celkové poruchy a reakce v místě podání

Méně časté: po podání kalcium-folinátu ve formě injekčního roztoku byla pozorována horečka.

Kombinovaná léčba s 5-fluoruracilem:

Obecně platí, že bezpečnostní profil je závislý na aplikovaném režimu 5-fluoruracilu, a to kvůli posílení toxicit indukovaných 5-fluoruracilem.

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: hyperamonémie.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi časté: selhání kostní dřeně, včetně smrtelných případů-

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: mukositida, včetně stomatitidy a cheilitidy. V důsledku mukositidy byly hlášeny smrtelné případy.

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: palmární-plantární erythrodysesezie.

Měsíční dávkovací schéma:

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: zvracení a nauzea.

K dalšímu zesílení jiných toxicit vyvolaných 5-fluoruracilem (např. neurotoxicity) nedochází.

Týdenní dávkovací schéma:

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem při vyšších stupních toxicity a dehydratace, které vedou k hospitalizaci, a dokonce k úmrtí.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

U pacientů, kterým byla podána výrazně vyšší dávka kalcium-folinátu, než je doporučeno, nebyly hlášeny žádné následky. Vysoké dávky kalcium-folinátu mohou nicméně anulovat chemoterapeutický účinek antagonistů kyseliny listové.

Pokud k předávkování kombinací 5-fluoruracilu a kalcium-folinátu dojde, musí se postupovat podle pokynů pro předávkování 5-fluoruracilem, viz souhrn údajů o přípravcích obsahujících 5-fluoruracil.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: detoxikační látky při antineoplastické léčbě, ATC kód: V03A F03

Mechanismus účinku

Kalcium-folinát je vápenatá sůl kyseliny 5-formyltetrahydrofolové. Je to aktivní metabolit kyseliny folinové a esenciální koenzym při syntéze nukleových kyselin při cytotoxické terapii.

Kalcium-folinát se často používá ke snížení toxicity a neutralizaci účinku antagonistů folátů, jako je methotrexát. Kalcium-folinát a antagonisté folátů sdílejí stejné membránové transportní nosiče a soutěží o transport do buněk, čímž stimulují eflux antagonistů folátů. To také chrání buňky před účinky antagonistů folátů doplněním snížené zásoby folátů. Kalcium-folinát slouží jako předem redukovaný zdroj folátu H₄; může tedy obejít blokádu způsobenou antagonisty folátů a poskytnout zdroj pro různé formy koenzymů kyseliny listové.

Kalcium-folinát je také často používán při biochemické modulaci fluorpyridinu (5-fluoruracilu) ke zvýšení jeho cytotoxického účinku. 5-fluoruracil (5-FU) inhibuje thymidylátsyntetázu (TS), což je klíčový enzym zapojený do biosyntézy pyrimidinů, přičemž kalcium-folinát zvyšuje inhibici TS zvýšením nitrobenčného zásoby folátu, a tedy stabilizuje komplex 5-FU-TS a zvyšuje jeho aktivitu.

Nakonec může být kalcium-folinát intravenózně podán k prevenci a léčbě nedostatku folátů tehdy, kdy tomu není možno zabránit nebo to nelze upravit perorálním podáním kyseliny listové. K tomu může dojít v případě plné parenterální výživy a při těžkých malabsorpčních poruchách. Je rovněž indikován při léčbě megaloblastické anemie vzniklé kvůli nedostatku kyseliny listové tehdy, kdy perorální podávání není proveditelné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulárním podání vodného roztoku je systémová dostupnost srovnatelná s intravenózním podáním. Nicméně se dosahuje nižších maximálních hodnot hladin v séru ($C_{\max}$).

Distribuce

Distribuční objem kyseliny folinové není znám.

Maximálních sérových hladin mateřské látky (D/L-formyl-tetrahydrolistové kyseliny, kyseliny folinové) je dosaženo za 10 minut po i.v. podání.

Plochy pod křivkou průběhu koncentrací (AUC) L-5-formyl-THF a 5-methyl-THF po dávce 25 mg byly 28,4±3,5 mg.min/l a 129±112 mg.min/l. Neaktivní D-izomer je přítomen ve vyšší koncentraci než L-5-formyl-tetrahydrofolát.

Metabolismus

Kalcium-folinát je racemát, kde L-forma (L-5-formyl-tetrahydrofolát, L-5-formyl-THF) je aktivním enantiomerem.

Hlavní metabolický produkt kyseliny folinové je 5-methyl-tetrahydrolistová kyselina (5-methyl-THF), která je převážně produkována v játrech a střevní sliznici.

Eliminace

Eliminační poločas aktivních L-form je 32 až 35 minut a u neaktivních D-form 352 až 485 minut.

Celkový biologický poločas aktivních metabolitů je kolem 6 hodin (jak po intravenózním, tak po intramuskulárním podání).

Močí se vylučuje 80 až 90 % (5- a 10-formyl-tetrahydrofoláty jako neaktivní metabolity) a stolicí 5 až 8 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kromě údajů uvedených v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku žádné předklinické údaje považované za relevantní z hlediska klinické bezpečnosti neexistují.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková 10% (k úpravě pH)

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Inkompatibility byly popsány mezi injekčními formami kalcium-folinátu a injekčními formami droperidolu, fluoruracilu, foscarnetu a methotrexátu.

Droperidol

1. Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcium-folinátem 5 mg/ml: po 5 minutách po přímém smíchání v injekční stříkačce při teplotě 25 °C následovaných 8 minutami centrifugace bylo pozorováno okamžité vysrážení.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcium-folinátem 10 mg/0,5 ml: poté, co byly léky postupně injikovány do Y-spojky, pokud mezi jednotlivými injekcemi nedošlo k propláchnutí přírodního raménka, bylo pozorováno okamžité vysrážení.

Fluoruracil

Obecně platí, že se kalcium-folinát ve stejné infuzi s 5-fluoruracilem nesmí mísit, protože by mohla vzniknout sraženina. Bylo prokázáno, že fluoruracil 50 mg/ml s kalcium-folinátem 20 mg/ml s 5% vodným roztokem dextrosy je nekompatibilní, pokud se mísí různá množství a uchovávají se v polyvinylchloridových nádobách při 4, 23 nebo 32 °C.

Nicméně, smícháním roztoku kalcium-folinátu (10 mg/ml) s roztokem 5-fluoruracilu (50 mg/ml) v poměru 1:1 byla prokázána kompatibilita a stabilita více než 48 hodin za uchovávání při teplotě do 32 °C, chráněné před světlem.

Foskarnet

Po smíchání foskarnetu 24 mg/ml a kalcium-folinátu 20 mg/ml byl hlášen vznik zakaleného žlutého roztoku.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek

2 roky

Po naředění k infuzi

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření byla prokázána na dobu 28 dní při teplotě 2 až 8 °C po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného na koncentrace 0,2 mg/ml a 4,0 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita po prvním otevření byla prokázána na dobu 4 dní při teplotě 2 až 8 °C po naředění 5% roztokem glukosy na koncentraci 0,2 mg/ml a na dobu 28 dní při teplotě 2 až 8 °C po naředění na koncentraci 4,0 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska se musí přípravek použít ihned. Pokud se nepoužije ihned, jsou doby a podmínky uchovávání po prvním otevření před jeho použitím na odpovědnosti uživatele, přičemž by obvykle neměly být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, ledaže by k otevření došlo za řízených a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C).

Ohledně podmínek uchovávání po naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Injekční/infuzní roztok je balen v injekčních lahvičkách z hnědého skla typu I s šedou zátkou z brombutylové pryže uzavřených hliníkovými odtrhovacími krytkami.

Dostupné velikosti balení

1, 5, 10 injekčních lahviček se 3 ml

1, 5, 10 injekčních lahviček s 5 ml

1 injekční lahvička s 10 ml

1 injekční lahvička s 20 ml

1 injekční lahvička s 35 ml

1 injekční lahvička s 50 ml

1 injekční lahvička se 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním je nutno kalcium-folinát vizuálně zkontrolovat. Injekční/infuzní roztok musí být čirý, nažloutlý. Pokud je zakalený nebo pokud se v něm pozorují částice, je nutno jej vyhodit.

Ředění k infuzi

Na základě požadované dávky pro daného pacienta vyjádřené v mg se z injekční lahvičky (injekčních lahviček) asepticky natáhne odpovídající množství injekčního/infuzního roztoku obsahující 10 mg/ml kalcium-folinátu a poté se naředí 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Pouze k jednorázovému použití. Po prvním použití okamžitě vylejte veškerý nepoužitý roztok.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

19/749/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 12. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 12. 2020