

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jedna injekční lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 50 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jedna injekční lahvička s 10 ml roztoku obsahuje 100 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jedna injekční lahvička s 20 ml roztoku obsahuje 200 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jedna injekční lahvička s 30 ml roztoku obsahuje 300 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jedna injekční lahvička s 50 ml roztoku obsahuje 500 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jedna injekční lahvička se 100 ml roztoku obsahuje 1000 mg kyseliny folinové ve formě hydrátu kalcium-folinátu.

Jeden mg kyseliny folinové odpovídá 1,08 mg kalcium-folinátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 3,15 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).

Čirý, bezbarvý nebo nažloutlý roztok bez viditelných částic.

pH mezi 6,5 a 8,5

Osmolalita 260-310 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kalcium-folinát je indikován:

- ke zmírnění toxických účinků a neutralizaci působení antagonistů kyseliny listové jako např. methotrexátu při cytotoxické léčbě a předávkování u dospělých a dětí. Při cytotoxické léčbě je tento postup obecně 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

Vzhledem k tomu, že je dávkovací režim ochranné léčby kalcium-folinátem silně závislý na dávkování a způsobu podání střední nebo vysoké dávky methotrexátu, bude režim dávkování kalcium-folinátu určen protokolem methotrexátu. Ohledně dávkování a způsobu podání kalcium-folinátu je proto nejlepší odkázat na použitý protokol středně-dávkového nebo vysoko-dávkového 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 25-50 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 100-500 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 (6-12 mg/m²) a podává se 12-24 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 jsou vedle podávání kalcium-folinátu opatření zajišťující rychlou exkreci methotrexátu (udržování vysoké produkce moči a její alkalinizace). Denně musí být sledována funkce ledvin 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

Kombinace s fluoruracilem při cytotoxické léčbě

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

Jako příklady se uvádějí následující dávkovací schémata používaná při léčbě dospělých a starších pacientů s pokročilým nebo metastazujícím kolorektálním karcinomem. O používání této kombinace u dětí nejsou žádné údaje:

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

Týdenní dávkovací schéma: 20 mg/m² kalcium-folinátu bolusovou intravenózní injekcí nebo 200 až 500 mg/m² intravenózní infuzí během 2 hodin, plus 500 mg/m² 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 2 hodin, okamžitě následované dávkou 425 nebo 370 mg/m² fluoruracilu podanou jako intravenózní bolus během pěti po sobě jdoucích dnů.

Při použití kalcium-folinátu v kombinaci s fluoruracilem může být nezbytné přizpůsobit dávku 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 obsahujícího 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 mají 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 3-10 mg kalcium-folinátu denně, 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

Intravenózní nebo intramuskulární podání.

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

Při intravenózní infuzi lze Calcium folinate Kalceks před použitím naředit. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku 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 fluoruracilem během těhotenství a kojení, viz bod 4.6 a souhrny údajů léčivých přípravků obsahujících methotrexát a 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 kalcium-folinátu, které následovalo po intratekálním předávkování methotrexátem, bylo hlášeno úmrtí.

Obecně

Kalcium-folinát se s methotrexátem nebo 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 léčivých přípravků – přímých nebo nepřímých inhibitorů syntézy DNA (jako je hydroxykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, thioguanin) – vede k makrocytóze. Tato makrocytóza nesmí být kalcium-folinátem léčena.

U pacientů s epilepsií léčených fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem a sukcinimidy existuje riziko zvýšeného výskytu epileptických záchvatů kvůli snížení plazmatických hladin antiepileptik. Během podávání kalcium-folinátu a po jeho přerušení se doporučuje klinické sledování, případně sledování plazmatických hladin, a jestliže je to nutné, úprava dávek antiepileptik (viz bod 4.5).

Kalcium-folinát/fluoruracil

Kalcium-folinát může zvýšit riziko toxicity fluoruracilu, obzvláště u starších nebo oslabených pacientů. Nejčastějšími projevy jsou leukopenie, mukositida, stomatitida a/nebo průjem, které mohou limitovat dávku. Jestliže se kalcium-folinát a fluoruracil podávají společně, musí se v případech projevů toxicity dávka fluoruracilu snížit více, než když se fluoruracil podává samostatně.

Kombinovaná léčba 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 fluoruracilu, dokud příznaky zcela nevymizí.

K těmto toxicitám jsou náchylní zejména starší pacienti a pacienti se sníženou fyzickou výkonností způsobenou jejich onemocněním. Proto se jejich léčbě musí věnovat zvláštní pozornost.

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

Kalcium-folinát se s fluoruracilem nesmí mísit ve stejné intravenózní injekci nebo infuzi. U pacientů, kteří dostávají kombinovanou léčbu fluoruracilem/kalcium-folinátem, musí být sledována hladina kalcia, a pokud je nízká, je třeba zahájit suplementaci kalcia.

Kalcium-folinát/methotrexát

Podrobnosti o snížení toxicity methotrexátu naleznete v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího 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 všechny toxicity spojené s methotrexátem (přečtěte si prosím souhrn údajů o přípravku obsahujícího 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 tumorů CNS, kde se po opakovaných léčebných kúrách kalcium-folinát hromadí.

Rezistence vůči methotrexátu jako výsledek sníženého membránového transportu zahrnuje také rezistenci vůči ochranné léčbě kalcium-folinátem, protože tyto přípravky sdílejí stejný transportní systém.

Náhodné předávkování antagonistou kyseliny folinové, jako je methotrexát, musí být léčeno jako náhlá příhoda. Jestliže se prodlužuje časový interval mezi podáním methotrexátu a ochrannou léčbou kalcium-folinátem, snižuje se 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

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,15 mg sodíku v 1 ml roztoku, což odpovídá 0,16 % 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, jinými antibiotiky s antifolátovým účinkem, methotrexátem), účinnost antagonisty kyseliny listové se může buď snížit nebo zcela neutralizovat.

Kalcium-folinát může snížit účinky antiepileptik: fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu a sukcinimidů, přičemž může zvýšit četnost výskytu epileptických záchvatů (může být pozorováno snížení plazmatických hladin enzymatických induktorů protikřečových léků, protože jaterní metabolismus je zvýšený, jelikož foláty jsou jedním z kofaktorů) (viz bod 4.4).

Bylo prokázáno, že současné podávání kalcium-folinátu s fluoruracilem zesiluje účinnost a toxicitu fluoruracilu (viz 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. Reprodukční studie toxicity na zvířatech jsou nedostačující (viz bod 5.3). Nicméně, neexistují žádné známky, že by kalcium-folinát podávaný v těhotenství vyvolával škodlivé účinky. Během těhotenství smí být methotrexát podáván pouze v jasně indikovaných případech, kdy přínosy léku pro matku převáží nad možnými riziky pro plod. Pokud léčba methotrexátem nebo jinými antagonisty folátů probíhá i během těhotenství, není podávání kalcium-folinátu nijak omezeno, protože jeho podávání snižuje toxicitu nebo působí proti účinkům takové léčby.

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

Pročtěte si, prosím, také souhrny údajů přípravků obsahujících methotrexát, další antagonisty folátů a fluoruracil.

Kojení

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

Fertilita

Kalcium-folinát je meziprodukt v metabolismu kyseliny listové a přirozeně se v těle vyskytuje. S kalcium-folinátem nebyly provedeny žádné klinické studie fertility na zvířatech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné důkazy o tom, že má kalcium-folinát vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků definovaná MedDRA je následující: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Všechny terapeutické indikace

Poruchy imunitního systému

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

Psychiatrické poruchy

Vzácné: insomnie, agitovanost a deprese po vysokých dávkách.

Poruchy nervového systému

Vzácné: zvýšená četnost epileptických záchvatů u pacientů s epilepsií (viz bod 4.5).

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: gastrointestinální poruchy po vysokých dávkách.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN).
U pacientů užívajících kyselinu folinovou v kombinaci s jinými látkami, o nichž je známo, že jsou spojeny s těmito stavy, mohou být některé případy fatální. Nelze vyloučit, že kyselina folinová přispěla k výskytu SJS/TEN.

Celkové poruchy a reakce v místě podání

Méně časté: horečka.

Pouze kombinovaná léčba s fluoruracilem

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

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: selhání kostní dřeně, včetně fatálních případů.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: hyperamonémie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: palmární-plantární erythrodysestézie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

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

Měsíční dávkovací schéma

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea, zvracení a průjem.

K dalšímu zesílení jiných toxicit vyvolaných fluoruracilem (např. neurotoxicita) 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 než doporučená dávka kalcium-folinátu, nebyly hlášeny žádné následky. Nicméně vysoké dávky kalcium-folinátu mohou anulovat chemoterapeutický účinek antagonistů kyseliny listové.

Pokud k předávkování kombinací fluoruracilu a kalcium-folinátu dojde, musí se postupovat podle pokynů pro předávkování fluoruracilem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: detoxikační látky při antineoplastické léčbě, ATC kód: V03AF03

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 (fluoruracilu) ke zvýšení jeho cytotoxického účinku. Fluoruracil inhibuje thymidylátsyntázu, což je klíčový enzym zapojený do biosyntézy pyrimidinů, přičemž kalcium-folinát zvyšuje inhibici thymidylátsyntázy zvýšením nitrobenčného zásoby folátu, a tedy stabilizuje komplex fluoruracil-thymidylátsyntáza a zvyšuje jeho aktivitu.

Kalcium-folinát může být intravenózně podán k prevenci a léčbě nedostatku folátů rovněž 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 možné.

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 intravenózním podání.

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

Biotransformace

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 32-35 minut a u neaktivních D-form 352-485 minut. Celkový biologický poločas aktivních metabolitů je asi 6 hodin (po intravenózním i po intramuskulárním podání). Močí se vylučuje 80-90 % (5- a 10-formyl-tetrahydrofoláty jako neaktivní metabolity) a stolicí 5-8 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie genotoxicity, kancerogenity, fertility a pre-/postnatálního vývoje nebyly s kalcium-folinátem provedeny.

Embryofetální studie reprodukční toxicity byly provedeny na potkanech a králících. Potkanům byla podávána dávka až $1\,800$ mg/m², což je 9násobek maximální doporučené dávky pro člověka, a králíkům byla podávána dávka až $3\,600$ mg/m², což je 18násobek maximální doporučené dávky pro člověka. U potkanů nebyla zaznamenána žádná embryofetální toxicita. U králíků došlo při maximální dávce ke zvýšení embryonální resorpce a nebyly zaznamenány žádné další nežádoucí účinky na embryofetální vývoj. V dávkových skupinách při šestnásobku maximální doporučené dávky pro člověka nebyly zaznamenány žádné resorpce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

Droperidol

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml s kalcium-folinátem 5 mg/0,5 ml: po 5 minutách po přímém smíchání v injekční stříkačce při teplotě 25 °C následovaných 8 minutami centrifugace bylo pozorováno okamžité vysrážení.
- 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

Kalcium-folinát se nesmí mísit ve stejné infuzi s fluoruracilem, protože může vzniknout sraženina. Bylo prokázáno, že fluoruracil 50 mg/ml s kalcium-folinátem 20 mg/ml, s 5% injekčním roztokem glukózy (50 mg/ml) nebo bez něho, je nekompatibilní, pokud se mísí různá množství a uchovávají se v polyvinylchloridových nádobách při teplotě 4 °C, 23 °C nebo 32 °C.

Foskarnet

Foskarnet 24 mg/ml s kalcium-folinátem 20 mg/ml: byl hlášen vznik zakaleného žlutého roztoku.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření injekční lahvičky: přípravek musí být použit okamžitě.

Doba použitelnosti po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 4 dnů při teplotě 25 °C (chráněno před světlem) a při teplotě 2 až 8 °C po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před jeho použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C po naředění 5% injekčním roztokem glukózy (50 mg/ml).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před jeho použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml nebo 100 ml roztoku naplněného do injekčních lahviček z čirého skla uzavřených bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým flip-off uzávěrem. Injekční lahvičky jsou baleny do krabiček.

Velikosti balení:

- 1, 5 nebo 10 injekčních lahviček s 5 ml
- 1 nebo 10 injekčních lahviček s 10 ml
- 1 nebo 10 injekčních lahviček s 20 ml
- 1 nebo 10 injekčních lahviček s 30 ml
- 1 nebo 10 injekčních lahviček s 50 ml
- 1 nebo 10 injekčních lahviček se 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím musí být roztok vizuálně zkontrolován. Nesmí být používán, pokud vykazuje viditelné známky poškození (např. částice). Lze použít pouze čiré roztoky bez viditelných částic.

Ředění pro intravenózní infuzi

Na základě dávky požadované pro daného pacienta se z injekční lahvičky asepticky natáhne odpovídající množství přípravku Calcium folinate Kalceks 10 mg/ml injekční/infuzní roztok a poté se naředí kterýmkoli kompatibilním roztokem uvedeným níže.

Podmínky uchovávání a doba použitelnosti po naředění viz bod 6.3.

Pro intravenózní infuzi může být naředěn následujícími roztoky:

- 0,9% injekční roztok chloridu sodného (9 mg/ml);
- 5% injekční roztok glukózy (50 mg/ml).

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS

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

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

19/016/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 4. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 4. 2024