

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Calcium Folate Kabi 10 mg/ml
injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje acidum folinicum 10 mg jako calcii folinas.

Jedna injekční lahvička 5, 10, 20, 25, 50, 100 ml obsahuje acidum folinicum 50, 100, 200, 350, 500 a 1000 mg (jako calcii folinas).

Pomocná látka se známým účinkem:

3,14 mg/ml až 3,20 mg/ml (0,14 mmol/ml) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční /infuzní roztok.

Čirý, nažloutlý roztok, bez viditelných částic.

pH: 6.5 – 8.5

Osmolalita: 225-325 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Calcium Folate Kabi je indikován:

- v případech, kdy je zapotřebí omezit toxické účinky a neutralizovat působení antagonistů kyseliny listové, jako je methotrexát při cytotoxické léčbě a předávkování u dospělých i dětí. Tato metoda používaná při cytotoxické léčbě se obecně nazývá ochranná léčba "kalcium-folinátem".
- v kombinaci s 5-fluoruracilem při cytotoxické léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek je určen pouze k intravenóznímu a intramuskulárnímu podání. Vzhledem k tomu, že injekční roztok obsahuje kalcium, nesmí být v případě intravenózního podání podáno více než 160 mg/min kalcium-folinátu.

Pro přípravu intravenózní infuze se může kalcium-folinát ředit pouze 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy. Viz také body 6.3 a 6.6.

Dávkování

Ochranná léčba kalcium-folinátem při léčbě methotrexátem

Protože dávkovací schéma pro ochrannou léčbu kalcium-folinátem značně závisí na dávkování a způsobu podání střední nebo vysoké dávky methotrexátu, bude methotrexátový protokol určovat dávkovací schéma kalcium-folinátu. Proto je nejlepší podívat se na dávkování a způsob podání kalcium-folinátu do protokolu používané střední nebo vysoké dávky methotrexátu.

Následující pokyny mohou sloužit jako ilustrační schémata použitá u dospělých, starších pacientů a dětí:

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

Ochranná léčba kalcium-folinátem je nezbytná, pokud je methotrexát podáván v dávkách překračujících 500 mg/m² tělesného povrchu, a 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 toxických symptomů a individuální exkreční kapacitě methotrexátu. Obvykle se podává první dávka kalcium-folinátu 15 mg (6-12 mg/m²) 12-24 hodin (nejpozději 24 hodin) po začátku infuze methotrexátu. Stejná dávka se podává každých 6 hodin v průběhu 72 hodin. Po několika parenterálních dávkách lze přejít na perorální formu.

Nezbytnou součástí ochranné léčby kalcium-folinátem je 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 měřena 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 než hladina methotrexátu klesne 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, aniž by se prokázalo, že je některá dávka optimální.

Jako příklad se uvádějí následující dávkovací schémata používaná při léčbě dospělých a starších pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem. Neexistují údaje o používání této kombinace u dětí:

Dvoutměsíční 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 i.v. jednorázovou injekcí, nebo 200-500 mg/m² kalcium-folinátu podaného i.v. infuzí během dvou hodin a 500 mg/m² 5-fluoruracilu podaného i.v. jednorázovou injekcí uprostřed nebo na konci infuze kalcium-folinátu.

Měsíční dávkovací schéma: 20 mg/m² kalcium-folinátu podaného i.v. jednorázovou injekcí, nebo 200-500 mg/m² kalcium-folinátu podaného i.v. infuzí během dvou hodin a okamžitě následuje 425 mg/m², nebo 370 mg/m² 5-fluoruracilu podaného i.v. jednorázovou injekcí během pěti po sobě jdoucích dnů.

Pro kombinovanou léčbu s 5-fluoruracilem se může ukázat jako nezbytné přizpůsobit dávku 5-fluoruracilu a interval bez terapie v závislosti na stavu pacienta, klinické odezvě a toxicitě limitující dávku tak, jak je to uvedeno v informaci o přípravku pro 5-fluoruracil. Snížení dávky kalcium-folinátu není nutné.

Určení počtu opakování terapeutických cyklů se ponechává na úvaze klinického lékaře.

Antidotum antagonistů kyseliny listové trimetrexátu, trimethoprimu a pyrimethaminu:

Toxicita trimetrexátu:

Prevence: kalcium-folinát se podává 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 5-10 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 musí být upraveny v závislosti na hematologické toxicitě trimetrexátu.

Předávkování (možné u dávek trimetrexátu nad 90 mg/m² bez současného podávání kalcium-folinátu): po ukončení podávání trimetrexátu se podává kalcium-folinát 40 mg/m² intravenózně každých 6 hodin po dobu 3 dnů.

Toxicita trimethoprimu:

Po ukončení podávání trimethoprimu se denně podává 3-10 mg kalcium-folinátu, dokud krevní obraz není v normě.

Toxicita pyrimethaminu:

V případě podávání vysokých dávek pyrimethaminu nebo při prodloužené léčbě nižšími dávkami se musí současně podávat 5-50 mg kalcium-folinátu denně v závislosti na výsledcích krevního obrazu.

Způsob podání

Pokyny k naředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Pro intravenózní infuzi, může být kalcium-folinát naředěn 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy před použitím. Viz také body 6.3 a 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 5-fluoruracilem během těhotenství a kojení, viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení a souhrny údajů o přípravku obsahujícím methotrexát a 5-fluoruracil.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kalcium-folinát musí být podáván pouze intramuskulární nebo intravenózní injekcí a nesmí se podávat intratekálně.

Při intratekálním podání kyseliny listové, které následovalo po intratekálním předávkování methotrexátem, bylo zaznamenáno úmrtí.

Všeobecné poznámky

Kalcium-folinát lze podávat s methotrexátem nebo 5-fluoruracilem pouze pod přímým dohledem lékaře, který má zkušenosti s chemoterapií nádorů.

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 - vede k makrocytóze (hydroxykarbamid, cytarabin, merkaptopurin, thioguanin). Taková makrocytóza nesmí být léčena kyselinou listovou.

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

Kalcium-folinát/5-fluoruracil

Kalcium-folinát může zvýšit riziko toxicity 5-fluoruracilu, obzvláště u starších nebo oslabených pacientů. Nejběžnějšími projevy limitujícími dávku jsou leukopenie, mukositida, stomatitida a/nebo průjem. 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 vymizení.

Protože průjem může být projevem gastrointestinální toxicity, pacienti, kteří mají průjem, musí být pečlivě sledováni až do doby jeho 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. Zvláště starší pacienti a pacienti se sníženou fyzickou výkonností způsobenou jejich onemocněním mají sklony k těmto toxicitám. 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 nesmí být míchán s 5-fluoruracilem ve stejné intravenózní injekci nebo infuzi.

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 všechny toxicity spojené s methotrexátem (prostudujte si prosím souhrn údajů o přípravku obsahujícím methotrexát). Preexistující 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 kyselinou listovou, protože tyto přípravky sdílejí stejný transportní systém.

Náhodné předávkování antagonistou kyseliny listové, jako je methotrexát, musí být léčeno jako náhlá příhoda. Jakmile se zvyšuje 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 zasahovat do vylučování methotrexátu nebo se vázat na sérový albumin).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3.14 mg/ml na 3.20 mg/ml (0.14 mmol/ml) sodíku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Když se kalcium-folinát kombinuje s antagonistou kyseliny listové (např. kotrimoxazol, pyrimethamin), účinnost antagonisty kyseliny listové se buď sníží, nebo se zcela neutralizuje.

Kalcium-folinát může snížit účinek antiepileptických látek - fenobarbital, primidon, fenytoin a suksinimidy - a může zvýšit četnost výskytu záchvatů (může být pozorováno snížení hladin enzymatických induktorů protikřečových léků, protože jaterní metabolismus je zvýšený, jelikož foláty jsou jedním ze spolufaktorů) (viz také body 4.4 a 4.8).

Současné podávání kalcium-folinátu s 5-fluoruracilem, jak se prokázalo, posiluje účinnost a 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 listová 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. V případě léčby methotrexátem nebo jinými antagonisty kyseliny listové během těhotenství nebo kojení nejsou žádná omezení pro podávání kalcium-folinátu, protože jeho podávání snižuje toxicitu nebo působí proti účinkům takové léčby.

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

Prostudujte si, prosím, také souhrny údajů o přípravku obsahujícím methotrexát, ostatní antagonisty folátů a 5-fluoruracil.

Kojení

Není známo, zda je kalcium-folinát vylučován 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

Calcium Folate Kabi nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1 / 10$); časté ($\geq 1 / 100$ až $< 1 / 10$); méně časté ($\geq 1 / 1000$ až $< 1 / 100$); vzácné ($\geq 1 / 10000$ až $\leq 1 / 1000$); velmi vzácné ($\leq 1 / 10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Pro obě léčebné indikace :

Poruchy imunitního systému

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

Psychiatrické poruchy

Vzácné: insomnie, agitovanost a deprese po vysokých dávkách.

Poruchy nervového systému

Vzácné: zvýšení počtu epileptických záchvatů (viz také bod 4.5).

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: gastrointestinální poruchy po vysokých dávkách.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: po podání kalcium-folinátu ve formě injekčního roztoku se vyskytla horečka.

Kombinovaná léčba s 5-fluoruracilem:

Bezpečnost léčby obecně závisí na použitém schématu dávkování 5-fluoruracilu s ohledem na zvýšení výskytu toxicit způsobených 5-fluoruracilem:

Měsíční schéma dávkování:

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: zvracení a nauzea.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: (těžká) mukózní toxicita.

Výskyt ostatních toxicit vyvolaných 5-fluoruracilem (např. neurotoxicita) není zvýšený.

Týdenní schéma dávkování:

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem u vyšších stupňů toxicity a dehydratace, což může vést k nutnosti přijetí pacienta do nemocničního léčení a dokonce až k jeho 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

Nebyly hlášeny žádné následky u pacientů, kterým byla podána výrazně vyšší dávka kalcium-folinátu, než je doporučeno. Nicméně vysoké dávky kalcium-folinátu mohou anulovat chemoterapeutický účinek antagonistů kyseliny listové.

V případě, kdy dojde k předávkování kombinací 5-fluoruracilu a kalcium-folinátu, se musí postupovat podle pokynů pro předávkování 5-fluoruracilem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby
ATC kód: V03AF03

Mechanismus účinku

Kalcium-folinát je vápenatá sůl kyseliny 5-formyltetrahydrofolové. Je to aktivní metabolit kyseliny listové a základní koenzym pro syntézu nukleové kyseliny při cytotoxické terapii.

Kalcium-folinát se často používá pro 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 výdej antagonistů folátů. To také chrání buňky před účinky antagonistů folátů doplněním snížené hotovosti (poolu) 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) pro zvýšení jeho cytotoxického účinku. 5-fluoruracil (5-FU) inhibuje syntézu thymidylátu (TS), klíčového enzymu zapojeného do biosyntézy pyrimidinů, a kalcium-folinát zvyšuje inhibici TS zvýšením nitrobenčného zásoby folátu, tedy stabilizuje komplex 5-FU-TS a zvyšuje jeho aktivitu.

Kalcium-folinát může být intravenózně podán k prevenci a léčbě nedostatku folátů tehdy, když 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. Kalcium-folinát je intravenózně indikován také při léčbě megaloblastické anemie vzniklé kvůli nedostatku kyseliny listové tehdy, když není možné perorální podávání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Metabolismus

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

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

Distribuce

Distribuční objem kyseliny listové není znám.

Vrcholových sérových hladin výchozí látky (D/L-formyl-tetrahydrolistové kyseliny, kyseliny listové) je dosaženo za 10 minut po i.v. podání.

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

Eliminace

Eliminační poločas aktivních L-form je 32-35 minut a u neaktivních D-form 352-485 minut. Celkový poločas rozpadu aktivních metabolitů je kolem 6 hodin (po intravenózním a intramuskulárním podání).

Exkrece

Močí je vylučováno 80-90 % (5- a 10-formyl-tetrahydrofoláty jako neaktivní metabolity) a 5-8 % stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné předklinické údaje považované za relevantní z hlediska klinické bezpečnosti, kromě údajů uvedených v jiné části souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Byly popsány inkompatibility 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: 5 minut po smíchání a při 25 °C, následně po 8 minutách centrifugace okamžitá precipitace v injekční stříkačce.
2. Droperidol 2,5 mg/0,5 ml s kalcium-folinátem 10 mg/0,5 ml: okamžitá precipitace poté, co byly léky postupně injektovány do Y-spojky na paži, pokud nedošlo k jejímu propláchnutí mezi jednotlivými aplikacemi.

Fluoruracil

Kalcium-folinát nesmí být míchán ve stejné infuzi s 5-fluoruracilem, protože by mohl vzniknout precipitát. Fluoruracil 50 mg/ml s kalcium-folinátem 20 mg/ml s 5% vodným roztokem glukózy nebo bez něj vykazoval inkompatibility, když byly přípravky míchány v různém množství a uchovávány při 4 °C, 23 °C nebo 32 °C v PVC obalech.

Foscarnet

Byl popsán vznik zakaleného žlutého roztoku po smíchání foscarnetu 24 mg/ml a kalcium-folinátu 20 mg/ml.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po prvním otevření: Pouze k jednorázovému použití. Všechny nepoužité roztoky ihned po prvním použití zlikvidujte.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána, po naředění podle návodu s 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy, když byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku, po naředění na koncentraci 1,5 mg/ml buď 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy, byla prokázána na dobu 24 hodin, při pokojové teplotě (25 °C) a 2 °C - 8 °C, když byl přípravek chráněn před světlem.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění na 0,2 mg/ml s roztokem chloridu sodného 0,9% ml byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud byl přípravek chráněn před světlem.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, 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 velikost balení

Injekční lahvička obsahuje 5 ml, 10 ml, 20 ml, 35 ml, 50 ml nebo 100 ml injekčního/infuzního roztoku v jantarově zabarvené injekční lahvičce, Ph. Eur.I. třídy s chlorbutylovou pryžovou zátkou a červeným, žlutým, fialovým, bílým, hnědým a oranžovým hliníkovým flip-off uzávěrem.

Velikost balení:

1 injekční lahvička, 5 injekčních lahviček a 10 injekčních lahviček pro všechny objemy.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím je nutné kalcium-folinát vizuálně zkontrolovat. Injekční nebo infuzní roztok musí být čirý a nažloutlý. Pokud v roztoku zpozorujete zákal nebo částičky, je nutné roztok zlikvidovat. Injekční nebo infuzní roztok kalcium-folinátu je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener Strasse 1,
Bad Homburg v.d.H. 61352,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

19/070/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.2.2016

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

17.2.2016