

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Folinat de calciu Kalceks 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 10 mg.
Fiecare flacon cu 5 ml soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 50 mg.
Fiecare flacon cu 10 ml soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 100 mg.
Fiecare flacon cu 20 ml soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 200 mg.
Fiecare flacon cu 30 ml soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 300 mg.
Fiecare flacon cu 50 ml soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 500 mg.
Fiecare flacon cu 100 ml soluție conține folinat de calciu hidrat, echivalent cu acid folinic 1000 mg.

Fiecare 1 mg de acid folinic este echivalent cu 1,08 mg de folinat de calciu.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție conține 3,15 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă (injecție/perfuzie).
Soluție limpede, incoloră sau gălbuie, fără particule vizibile.
pH între 6,5 și 8,5
Osmolalitate 260-310 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Folinatul de calciu este indicat:

- pentru diminuarea toxicității și contracararea acțiunii antagoniștilor acidului folic, precum metotrexat utilizat în terapia citotoxică și în caz de supradozaj la adulți și copii. În terapia citotoxică, această procedură este cunoscută în mod obișnuit ca „terapie de salvare cu folinat de calciu”;
- în asociere cu 5-fluorouracil în terapia citotoxică.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Terapie de salvare cu folinat de calciu în caz de tratament cu metotrexat

Deoarece schema terapeutică de salvare cu folinat de calciu depinde în mare măsură de doza și metoda de administrare a dozei intermediare sau mari de metotrexat, regimul terapeutic cu metotrexat va dicta

schema terapeutică de salvare cu folinat de calciu. Prin urmare, cel mai bine este să se ia în considerare regimul terapeutic cu metotrexat în doze intermediare sau mari pentru dozele și modul de administrare ale folinatului de calciu.

Următoarele îndrumări pot servi ca exemplu de scheme terapeutice utilizate la adulți, vârstnici și copii:

Terapia de salvare cu folinat de calciu trebuie efectuată prin administrare parenterală la pacienții cu sindroame de malabsorbție sau alte tulburări gastrointestinale, în cazul cărora absorbția enterală nu este asigurată. Dozele de peste 25-50 mg trebuie administrate parenteral, pe baza absorbției enterale saturabile a folinatului de calciu.

Terapia de salvare cu folinat de calciu este necesară atunci când metotrexatul este administrat în doze care depășesc 500 mg/m² de suprafață corporală și ar trebui luată în considerare la doze de 100-500 mg/m² de suprafață corporală.

Doza și durata terapiei de salvare cu folinat de calciu depind în primul rând de tipul și doza tratamentului cu metotrexat, de apariția simptomelor de toxicitate și de capacitatea individuală de excreție a metotrexatului. De regulă, prima doză de folinat de calciu este de 15 mg (6-12 mg/m²), care trebuie administrată la 12-24 ore (cel mai târziu 24 ore) după începerea perfuziei cu metotrexat. Aceeași doză se administrează la interval de 6 ore, pe o perioadă de 72 ore. După administrarea parenterală a mai multor doze, tratamentul poate fi trecut la forma farmaceutică cu administrare orală.

În plus față de administrarea folinatului de calciu, măsurile pentru a asigura excreția promptă a metotrexatului (menținerea debitului urinar crescut și alcalinizarea urinei) sunt părți integrante ale terapiei de salvare cu folinat de calciu. Funcția renală trebuie monitorizată prin măsurători zilnice ale creatininei serice.

La patruzeci și opt (48) ore după începerea perfuziei cu metotrexat, trebuie măsurată concentrația plasmatică reziduală de metotrexat. Dacă valoarea concentrației plasmatice reziduale de metotrexat este > 0,5 micromol/l, dozele de folinat de calciu trebuie ajustate conform următorului tabel:

Concentrația plasmatică reziduală de metotrexat la 48 ore după începerea administrării de metotrexat:	Dozele suplimentare de folinat de calciu trebuie administrate la interval de 6 ore, timp de 48 ore sau până când concentrațiile plasmatice de metotrexat sunt mai mici de 0,05 micromol/l:
≥ 0,5 micromol/l	15 mg/m ²
≥ 1,0 micromol/l	100 mg/m ²
≥ 2,0 micromol/l	200 mg/m ²

În asociere cu 5-fluorouracil în terapia citotoxică

Sunt utilizate diferite regimuri și doze diferite, fără ca vreo doză să fi fost dovedită a fi cea optimă.

Următoarele regimuri au fost utilizate la adulți și vârstnici în tratamentul cancerului colorectal avansat sau metastizat și sunt date ca exemple. Nu există date despre utilizarea acestor asocieri la copii:

Regim bilunar: folinat de calciu 200 mg/m² prin perfuzie i.v. cu durata de 2 ore, urmat de 5-fluorouracil 400 mg/m² în bolus și perfuzie cu 5-fluorouracil (600 mg/m²) cu durata de 22 de ore, timp de 2 zile consecutive, la interval de 2 săptămâni, în zilele 1 și 2.

Regim săptămânal: folinat de calciu 20 mg/m² prin injecție în bolus i.v. sau 200 până la 500 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. pe o perioadă de 2 ore plus 5-fluorouracil 500 mg/m² sub formă de injecție i.v. în bolus, la mijlocul sau la sfârșitul perfuziei cu folinat de calciu.

Regim lunar: folinat de calciu 20 mg/m² prin injecție în bolus i.v. sau 200 până la 500 mg/m² sub formă de perfuzie i.v. pe o perioadă de 2 ore, urmată imediat de 5-fluorouracil 425 sau 370 mg/m² sub formă de injecție i.v. în bolus, timp de cinci zile consecutive.

Pentru terapia în asociere cu 5-fluorouracil, poate fi necesară modificarea dozei de 5-fluorouracil și a intervalului fără tratament, în funcție de starea pacientului, răspunsul clinic și toxicitatea care impune limitare a dozei, așa cum este menționat în informațiile despre produs ale 5-fluorouracil. Nu este necesară o reducere a dozei de folinat de calciu.

Numărul de cicluri repetate utilizate este conform deciziei medicului curant.

Antidot pentru antagoniștii acidului folic trimetrexat, trimetoprim și pirimetamină

Toxicitatea trimetrexatului:

- Prevenire: folinat de calciu trebuie administrat în fiecare zi în timpul tratamentului cu trimetrexat și timp de 72 ore după ultima doză de trimetrexat. Folinatul de calciu poate fi administrat fie pe cale intravenoasă la o doză de 20 mg/m², timp de 5 până la 10 minute, la interval de 6 ore, pentru a obține o doză zilnică totală de 80 mg/m², fie pe cale orală cu patru doze de 20 mg/m² administrate la intervale de timp egale. Dozele zilnice de folinat de calciu trebuie ajustate în funcție de toxicitatea hematologică a trimetrexatului.
- Supradozaj (care poate apărea la doze de trimetrexat peste 90 mg/m² fără administrarea concomitentă de folinat de calciu): după oprirea administrării de trimetrexat, folinat de calciu 40 mg/m² i.v. la interval de 6 ore, timp de 3 zile.

Toxicitatea trimetoprimului:

- După oprirea administrării de trimetoprim, 3-10 mg/zi folinat de calciu, până la obținerea unei hemoleucograme cu valori normale.

Toxicitatea pirimetaminei:

- În cazul unei doze mari de pirimetamina sau a unui tratament prelungit cu doze mici, trebuie administrat concomitent folinat de calciu 5 până la 50 mg/zi, pe baza rezultatelor hemoleucogramei periferice.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă sau intramusculară.

În cazul administrării intravenoase, nu trebuie injectat mai mult de 160 mg de folinat de calciu per minut, din cauza conținutului de calciu al soluției.

Pentru perfuzie intravenoasă, Folinat de calciu Kalceks poate fi diluat înainte de utilizare. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Anemie pernicioasă sau alte anemii determinate de deficitul de vitamina B₁₂.

În ceea ce privește utilizarea folinatului de calciu concomitent cu metotrexat sau în asociere cu 5-fluorouracil în timpul sarcinii și alăptării, a se vedea pct. 4.6 și Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentele care conțin metotrexat și 5-fluorouracil.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folinatul de calciu trebuie administrat numai prin injecție intramusculară sau intravenoasă și nu trebuie administrat intratecal. Când folinatul de calciu a fost administrat intratecal după supradozajul cu metotrexat utilizat intratecal, a fost raportat deces.

General

Folinatul de calciu trebuie utilizat concomitent cu metotrexat sau în asociere cu 5-fluorouracil numai sub supravegherea directă a unui medic cu experiență în utilizarea agenților chimioterapeutici pentru cancer.

Tratamentul cu folinat de calciu poate masca anemia pernicioasă și alte anemii induse de deficitul de vitamina B₁₂.

Multe medicamente citotoxice – inhibitori direcți sau indirecți ai sintezei ADN – determină macrocitoză (hidroxicarbamidă, citarabină, mercaptopurină, tioguanină). O astfel de macrocitoză nu trebuie tratată cu folinat de calciu.

La pacienții cu epilepsie tratați cu fenobarbital, fenitoină, primidonă și succinimide există riscul de a crește frecvența convulsiilor, din cauza scăderii concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor antiepileptice. Se recomandă monitorizare clinică, eventual monitorizarea concentrațiilor plasmatice și, dacă este necesar, ajustarea dozei de medicament antiepileptic în timpul administrării folinatului de calciu și după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.5).

Folinat de calciu/5-fluorouracil

Folinatul de calciu poate crește riscul de toxicitate al 5-fluorouracilului, în special la pacienții vârstnici sau cu afecțiuni debilitante. Cele mai frecvente manifestări sunt leucopenia, mucozita, stomatita și/sau diareea, care pot impune limitarea dozei. Când folinat de calciu și 5-fluorouracil sunt utilizate în asociere, doza de 5-fluorouracil trebuie redusă mai mult în cazurile de toxicitate, comparativ cu monoterapia cu 5-fluorouracil.

Tratamentul în asociere cu 5-fluorouracil/folinat de calciu nu trebuie nici inițiat, nici menținut la pacienții cu simptome de toxicitate gastrointestinală, indiferent de severitate, până când toate aceste simptome au dispărut complet.

Deoarece diareea poate fi un semn de toxicitate gastrointestinală, pacienții care se prezintă cu diaree trebuie monitorizați cu atenție, până când simptomele dispar complet, deoarece poate apărea o deteriorare clinică rapidă, care duce la deces. Dacă apar diaree și/sau stomatită, este recomandabil să se reducă doza de 5-fluorouracil, până când simptomele au dispărut complet.

În special vârstnicii și pacienții cu performanțe fizice scăzute din cauza bolii lor sunt predispuși la aceste toxicități. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită la tratarea acestor pacienți.

La pacienții vârstnici și la pacienții care au fost supuși radioterapiei preliminare, se recomandă începerea terapiei cu o doză redusă de 5-fluorouracil.

Folinatul de calciu nu trebuie amestecat cu 5-fluorouracil în aceeași injecție sau perfuzie i.v. Concentrațiile plasmatice de calciu trebuie monitorizate la pacienții tratați cu asocierea 5-fluorouracil/folinat de calciu și trebuie furnizate suplimente de calciu în cazul în care valoarea calcemiei este scăzută.

Folinat de calciu/metotrexat

Pentru detalii specifice privind reducerea toxicității metotrexatului, consultați RCP-ul metotrexatului.

Folinatul de calciu nu are niciun efect asupra toxicității non-hematologice a metotrexatului, cum ar fi nefrotoxicitatea rezultată din precipitarea metotrexatului și/sau a metaboliților la nivel renal. Pacienții care prezintă întârzieri în eliminare precoce a metotrexatului sunt susceptibili de a dezvolta insuficiență renală reversibilă și toate toxicitățile asociate cu metotrexat (vă rugăm să consultați RCP pentru metotrexat). Prezența insuficienței renale preexistente sau induse de metotrexat este potențial asociată cu excreția întârziată a metotrexatului și poate crește necesitatea de doze mai mari sau de utilizare mai prelungită a folinatului de calciu.

Dozele excesive de folinat de calciu trebuie evitate, deoarece acest lucru ar putea afecta activitatea antitumorală a metotrexatului, în special în tumorile SNC, în care folinatul de calciu se acumulează după administrarea de cicluri repetate.

Rezistența la metotrexat ca urmare a scăderii transportului membranar implică și rezistență la terapia de salvare cu folinat de calciu, deoarece ambele medicamente au același sistem de transport.

Un supradozaj accidental cu un antagonist de folat, cum ar fi metotrexat, trebuie tratat ca o urgență medicală. Pe măsură ce intervalul de timp dintre administrarea de metotrexat și terapia de salvare cu folinat de calciu crește, eficacitatea folinatului de calciu în contracararea toxicității scade.

Posibilitatea ca pacientul să utilizeze alte medicamente care interacționează cu metotrexat (de exemplu, medicamente care pot interfera cu eliminarea metotrexatului sau legarea de albumina serică) trebuie întotdeauna luată în considerare atunci când se observă valori anormale ale investigațiilor de de laborator sau toxicități clinice.

Excipienți

Acest medicament conține 3,15 mg sodiu per ml de soluție, echivalent cu 0,16 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când folinatul de calciu este administrat în asociere cu un antagonist al acidului folic (de exemplu, cotrimoxazol, pirimetamină, alte antibiotice cu efect antifolat, metotrexat), eficacitatea antagonistului acidului folic poate fi redusă, fie complet neutralizată.

Folinatul de calciu poate reduce efectul medicamentelor antiepileptice: fenobarbital, fenitoină, primidonă și succinimide și poate crește frecvența convulsiilor (se poate observa o scădere a concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor anticonvulsivante inductoare enzimatică deoarece metabolizarea hepatică este crescută iar folații sunt unul dintre co-factori) (vezi pct. 4.4).

S-a demonstrat că administrarea în asociere de folinat de calciu cu 5-fluorouracil sporește eficacitatea și toxicitatea 5-fluorouracilului (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate efectuate la gravide sau femei care alăptează. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește datele de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, nu există indicii că folinatul de calciu induce efecte nocive dacă este administrat în timpul sarcinii. În timpul sarcinii, metotrexatul trebuie administrat numai după indicații stricte, în care beneficiile medicamentului pentru mamă trebuie evaluate în raport cu posibilele pericole pentru făt. În cazul în care tratamentul cu metotrexat sau alți antagoniști ai folaților are loc în pofida existenței sarcinii, nu există limitări în ceea ce privește utilizarea folinatului de calciu pentru a diminua toxicitatea sau a contracara efectele.

Utilizarea 5-fluorouracilului este în general contraindicată în timpul sarcinii și contraindicată în timpul alăptării; acest lucru este valabil și pentru utilizarea de folinatul de calciu în asociere cu 5-fluorouracil.

Vă rugăm să consultați și RCP-urile pentru metotrexat, alți antagoniști ai folaților și medicamentele care conțin 5-fluorouracil.

Alăptarea

Nu se știe dacă folinat de calciu este excretat în laptele matern la om. Folinatul de calciu poate fi utilizat în timpul alăptării atunci când se consideră necesar, conform indicațiilor terapeutice.

Fertilitatea

Folinatul de calciu este un produs intermediar în metabolismul acidului folic și apare în mod natural în organism. Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu folinat de calciu la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există dovezi că folinatul de calciu are un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele sunt definite conform MedDRA după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Toate indicațiile terapeutice

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: reacții alergice, inclusiv reacții anafilactoide/anafilactice, urticarie.

Tulburări psihice

Rare: insomnie, agitație și depresie după doze mari.

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: creștere a frecvenței crizelor convulsive la pacienții cu epilepsie (vezi pct. 4.5).

Tulburări gastro-intestinale

Rare: tulburări gastro-intestinale după doze mari.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET).

La pacienții cărora li se administrează acid folinic în asociere cu alți agenți cunoscuți a fi asociați cu aceste afecțiuni; unele cazuri pot fi letale. Nu se poate exclude faptul că acidul folinic a contribuit la apariția SSJ/NET.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: febră.

Terapia în asociere numai cu 5-fluorouracil

În general, profilul de siguranță depinde de schema terapeutică pentru 5-fluorouracil, din cauza creșterii toxicității induse de 5-fluorouracil.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: insuficiență medulară, inclusiv cazuri letale.

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hiperamoniemie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: eritrodisestezie palmo-plantară.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: mucozită, inclusiv stomatită și cheilită. Au apărut decese ca urmare a mucozitei.

Regimul lunar

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături și diaree.

Nicio intensificare a altor toxicități induse de 5-fluorouracil (de exemplu, neurotoxicitate).

Regimul săptămânal

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree cu grade mai mari de toxicitate și deshidratare, care duc la spitalizare pentru tratament și chiar deces.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate sechele la pacienții cărora li s-a administrat semnificativ mai mult folinat de calciu decât doza recomandată. Cu toate acestea, cantitățile excesive de folinat de calciu pot anula efectul chimioterapeutic al antagoniștilor acidului folic.

Dacă apare supradozaj în cazul terapiei în asociere cu 5-fluorouracil și folinat de calciu, trebuie urmate instrucțiunile de supradozaj pentru 5-fluorouracil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți de detoxifiere pentru tratamentul antineoplazic, cod ATC: V03AF03

Folinatul de calciu este sarea de calciu a acidului 5-formil tetrahidrofolic. Este un metabolit activ al acidului folinic și o coenzimă esențială pentru sinteza acidului nucleic în terapia citotoxică.

Folinatul de calciu este frecvent utilizat pentru a diminua toxicitatea și a contracara acțiunea antagoniștilor de acid folic, cum ar fi metotrexatul. Folinatul de calciu și antagoniștii de acid folic au același sistem de transport membranar și concurează pentru transportul la nivel celular, stimulând efluxul antagoniștilor de acid folic. De asemenea, protejează celulele de efectele antagonistului folic, prin completarea rezervorului de folat redus. Folinatul de calciu servește ca sursă pre-redușă de acid folic H₄; prin urmare, poate ocoli blocarea antagoniștilor de folat și poate oferi o sursă pentru diferitele forme de coenzimă ale acidului folic.

Folinatul de calciu este, de asemenea, utilizat frecvent în modularea biochimică a fluoropiridinei (5-fluorouracil) pentru a accentua activitatea citotoxică a acesteia. 5-fluorouracil inhibă timidilat sintaza, o enzimă cheie implicată în biosinteza pirimidinei, iar folinatul de calciu îmbunătățește inhibarea timidilat sintazei prin creșterea rezervorului intracelular de folat, stabilizând astfel complexul 5-fluorouracil-timidilat sintază și crescând activitatea.

În cele din urmă, folinatul de calciu poate fi administrat intravenos pentru prevenirea și tratamentul deficitului de folat, atunci când acesta nu poate fi prevenit sau corectat prin administrarea de acid folic pe cale orală. Acesta poate fi cazul nutriției parenterale totale și a tulburărilor severe de malabsorbție.

De asemenea, este indicat pentru tratamentul anemiei megaloblastice induse de deficitul de acid folic, atunci când administrarea orală nu este fezabilă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intramusculară a soluției apoase, disponibilitatea sistemică este comparabilă cu o administrare intravenoasă. Cu toate acestea, sunt atinse concentrații plasmatice maxime (C_{max}) mai scăzute.

Distribuție

Volumul de distribuție al acidului folinic nu este cunoscut. Concentrațiile plasmatice maxime ale substanței părinte (acid D/L-5-formil-tetrahidrofolic, acid folinic) sunt atinse la 10 minute după administrarea i.v.

ASC pentru L-5-formil-THF și 5-metil-THF a fost de $28,4 \pm 3,5$ mg x min/l și 129 ± 112 mg x min/l după o doză de 25 mg. Izomerul D inactiv este prezent în concentrație mai mare decât L-5-formil-tetrahidrofolatul.

Metabolizare

Folinatul de calciu este un racemat în care forma L (L-5-formil-tetrahidrofolat, L-5-formil-THF) este enantiomerul activ. Principalul produs metabolic al acidului folinic este acidul 5-metil-tetrahidrofolic (5-metil-THF), care este produs predominant în ficat și mucoasa intestinală.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 32-35 minute pentru forma L activă și, respectiv, 352-485 minute pentru forma D inactivă. Timpul total de înjumătățire terminal al metaboliților activi este de aproximativ 6 ore (după administrarea intravenoasă și intramusculară). 80-90 % sunt excretați în urină (metaboliți inactivi ai 5- și 10-formil-tetrahidrofolati), 5-8 % în materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate, carcinogenitate, fertilitate și dezvoltare pre/postnatală cu folinat de calciu.

Au fost efectuate studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și embrio-fetale la șobolani și iepuri. La șobolani s-a administrat o doză de până la 1800 mg/m^2 , ceea ce reprezintă de 9 ori doza maximă recomandată la om, iar la iepuri s-a administrat o doză de până la 3600 mg/m^2 , care este de 18 ori doza maximă recomandată la om. Nu a fost observată nicio toxicitate embrio-fetală la șobolani. La doza maximă la iepuri, s-a observat o creștere a resorbțiilor embrionare și nu au existat alte efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale. Nu s-au observat resorbții la valorile de doze de 6 ori doza maximă recomandată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Au fost raportate incompatibilități între formele injectabile de folinat de calciu și formele injectabile de droperidol, 5-fluorouracil, foscarnet și metotrexat.

Droperidol

- Droperidol 1,25 mg/0,5 ml cu folinat de calciu 5 mg/0,5 ml - precipitare imediată în amestec direct în seringă timp de 5 minute la 25 °C, urmată de 8 minute de centrifugare.
- Droperidol 2,5 mg/0,5 ml cu folinat de calciu 10 mg/0,5 ml - precipitare imediată atunci când medicamentele au fost injectate secvențial într-un tub în Y, fără spălarea brațului pe partea Y între injecții.

Fluorouracil

Folinatul de calciu nu trebuie amestecat în aceeași perfuzie cu 5-fluorouracil, deoarece se poate forma un precipitat. S-a dovedit incompatibilitate pentru fluorouracil 50 mg/ml și folinat de calciu 20 mg/ml, cu sau fără soluție injectabilă glucoză 50 mg/ml (5 %), atunci când sunt amestecate în cantități diferite și păstrate la 4 °C, 23 °C, sau 32 °C, în recipiente cu clorură de polivinil.

Foscarnet

Foscarnet 24 mg/ml cu folinat de calciu 20 mg/ml – s-a raportat formarea unei soluții galbene tulburi.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschiderea flaconului: medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 zile la 25 °C (protejat de lumină) și la 2 până la 8 °C după diluare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 până la 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la 2 până la 8 °C după diluare cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml, 50 ml sau 100 ml de soluție, disponibili în flacoane de sticlă transparentă, închise cu dopuri din cauciuc bromobutlic, sigilate cu capse detașabile din aluminiu. Flacoanele sunt ambalate în cutii.

Mărimi de ambalaj:

- 1, 5 sau 10 flacoane a câte 5 ml
- 1 sau 10 flacoane a câte 10 ml
- 1 sau 10 flacoane a câte 20 ml
- 1 sau 10 flacoane a câte 30 ml
- 1 sau 10 flacoane a câte 50 ml

1 sau 10 flacoane a câte 100 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru o singură administrare.

Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Nu utilizați dacă există semne vizibile de deteriorare (de exemplu, particule). Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule vizibile.

Diluare pentru perfuzie intravenoasă

Pentru a administra doza pentru un anumit pacient, extrageți în condiții aseptice cantitatea adecvată de Folinat de calciu Kalceks 10 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă din flacon, apoi diluați-o cu oricare dintre soluțiile compatibile menționate mai jos.

Pentru condițiile de păstrare și termenul de valabilitate după diluare, vezi pct. 6.3.

Pentru perfuzia intravenoasă se pot utiliza solvenții:

- soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %);
- soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5 %).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057

Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15840/2025/01-13

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025